

# Vnitřní lékařství

# 1

2024  
ROČNÍK 70

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 – ENDOKRINOLOGIE

Adenomy hypofýzy z pohledu internisty

Personalizovaná léčba akromegalie – predikce terapeutické odpovědi

Katecholamínmi indukované kardiomyopatie u pacientov s feochromocytómom

Klinické manifestácie chronickej hypoparatyreózy

## PŮVODNÍ PRÁCE

Výsledky dotazníkového šetření „Diagnostika a léčba pacientů se srdečním selháním v klinické praxi“

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Duální GIP a GLP-1 agonisté a změny lipidového spektra

Sildenafil v nové inovativní formě podání (rozpustný film)

Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu  
v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin

Novinky v inzulínové léčbě

## KAZUISTIKY

Koincidence jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci

## DOBŘÁ RADA

Doporučené dávkování antikoagulancií v době pandemie obezity

Obsahuje  
i E-VERZI



**Spojili jsme síly**

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



# RALBIOR

NOVĚ  
HRAZENO  
A DOSTUPNĚ

# RAMIPRIL & BISOPROLOL



## Unikátní fixní kombinace

### Dostupná balení:

- 2,5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/10 mg x 30 tbl.

### Maximální doplatek\*:

- 38 Kč pro  
všechna balení



#### Zkrácené informace o přípravku

**Název:** Ralbior 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bisoprolol-fumarátu/ 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu/ 5 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 10 mg bisoprolol-fumarátu. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy. **Indikace:** Ralbior je indikován jako substituční léčba hypertenze, hypertenze se současným chronickým koronárním syndromem; u pacienta s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a/nebo chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklé dávkování je jedna tobolka denně. Pacienti mají být stabilizováni ramiprilem a bisoprololem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Ralbior se užívá v jedné dávce jednou denně ráno před jídlem. Pro perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; akutní srdeční selhání; kardiogenní šok; druhý nebo třetí stupeň AV bloku; sick sinus syndrom; sinoatriální blok; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní choroba; závažné formy periferního onemocnění tepen nebo Raynaudova syndromu; nekontrolovaný feochromocytom; metabolická acidóza; anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACE inhibitory; angioedém; druhý nebo třetí trimestr těhotenství; současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren; současné použití se sakubitrilem/valsartanem; mimotělní léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; významná oboustranná stenóza renální tepny. **Zvláštní upozornění:** Zvýšené opatnosti je zapotřebí u pacientů s mimořádným rizikem hypotenze, tedy pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem; pacientů s přechodným nebo trvalým srdečním selháním po infarktu myokardu; pacientů ohrožených při akutní hypotenzii srdeční nebo mozkovou ischemií; u starších pacientů. Sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin. Beta-blokátory mají být podávány s opatností u pacientů s AV blokádou prvního stupně; u pacientů s diabetem; u pacientů, kteří mají přísný půst. **Interakce:** sakubitril/valsartan, cyklosporin, heparin, antihypertenziva, alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další, soli lithia, anti-diabetika, nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina acetylsalicylová, racecadotril, tricyklická antidepresiva, sympatomimetika, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika, kalcioví antagonisté typu verapamilu, kalcioví antagonisté typu dihydropyrimidinu, parasympatomimetika, lokálně působící beta-blokátory, digitalisové glykosidy, melflochin, inhibitory monoaminooxidázy. **Těhotenství a kojení:** Ralbior se nedoporučuje během prvního trimestru a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Ralbior není doporučen během kojení. **Nežádoucí účinky:** časté: hyperkalemie, bolest hlavy, závrať, synkopa, zhoršení srdečního selhání, hypotenze, pocit chladu nebo necitlivosti končetin, kašel, dušnost, bronchitida, sinusitida, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, svalové křeče, myalgie, astenie, únava, bolest na hrudi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bausch Health Ireland Limited, Dublin, Irsko **Registrační čísla:** 58/519/20-C; 58/520/20-C; 58/521/20-C; 58/522/20-C; 58/523/20-C; 58/524/20-C **Balení dostupná na trhu:** 30 tablet. **Datum první registrace:** 27. 4. 2023. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

\* Údaje platné k 1.2.2024 na základě aktuální prodejní ceny, maximální možné přírůžky a stanovené úhrady.

 **PharmaSwiss**  
Choose More Life

**BAUSCH** Health

PharmaSwiss ČR, s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

E-mail: czech.info@bauschhealth.com

www.pharmaswiss.cz

# Hlavná téma – Endokrinológia

Vážení čitatelia Vnitřního lékařství, ctění kolegovia, dovoľte mi aby som Vás privítal pri čítaní nového čísla Vnitřního lékařství, ktoré je preferenčne venované problematike endokrinných ochorení.

Som veľmi rád, že všetci mnou vyzvaní autori akceptovali pozvanie prispieť svojou prácou k vysokej odbornej úrovni nášho časopisu. Prijatie pozvania renomovaných autorov je prejavom vnímania Vnitřního lékařství ako fundamentálneho a esenciálneho časopisu pre internistov v oboch našich republikách.

Pri pozývaní som sa snažil zachovať pomer medzi článkami z Českej republiky a Slovenskej republiky, medzi významnými klinickými a výskumnými centrami v Prahe a Olomouci na jednej strane a medzi Bratislavou a Košicami na strane druhej. Napokon sme dodržali i dnes tak preferovanú rodovú rovnosť rovnakým zastúpením žien a mužov medzi prvými autormi.

A samozrejme čo je najdôležitejšie snažil som sa vybrať témy, ktoré sú zaujímavé pre širokú internistickú verejnosť.

Po tomto sumarizačnom úvode dovoľte krátko predstaviť jednotlivé práce.

Ježková a Brutvan z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Prahe sa podujali predstaviť internistom klinické prejavy a terapeutické možnosti adenómov hypofýzy. Hypofyzárne adenómy tvoria cca 15% všetkých nádorov CNS a ich prevalencia sa odhaduje na takmer 17%. Ide teda o ochorenie, s ktorým sa nepochybne stretáva každý klinicky pracujúci internista. Autori rozoberajú klinické prejavy nádorov v závislosti od ich endokrinnnej aktivity. Následne definujú diagnostický proces, ako i terapeutické modality. Tie sa líšia podľa typov nádorov, naďalej však okrem liečby prolaktinómov dominuje chirurgické riešenie.

Uvedené postupy sú aktuálne a vychádzajú z EBM údajov rešpektovaných v našich krajinách.

V téme nádorov hypofýzy pokračujú aj Gabalec a spol. zo IV. interní hematologickej kliniky FN Hradec Králové a UK, Lékařské fakulty v Hradci Králové. Autori sa venujú špecifickej hormonálne aktívnej forme hypofyzárneho nádoru – akromegálii. Poukazujú najmä na terapeutické možnosti tohto vzácneho, ale často zle kurabilného ochorenia.

Ich prístup rešpektuje personalizáciu liečby, teda hodnotenie zlepšenie klinických výsledkov u konkrétnych pacientov s minimalizáciou

nežiaducich účinkov u pacientov s nízkou pravdepodobnosťou adekvátnej terapeuticko-odpovede.

Dôkladne rozoberajú hľadanie biomarkerov, ktoré sú vhodné na výber správne cielenej terapie. Následne rozoberajú aktuálne využívané liečebné postupy. Naznačujú nie vždy jednotné použitie Leksellovho gamanoža, ako i efektivitu jednotlivých možností farmakoterapie.

Lazurová z IV. internej kliniky UPJŠ LF a UNLP v Košiciach podáva prehľad katecholamínmi indukovanej kardiomyopatie u pacientov s feochromocytómom. Autorka popisuje patogenézu vzniku katecholamínmi indukovanej kardiomyopatie u pacientov s feochromocytómom / paragangiómom. Prehľad ide na molekulárnu úroveň efektu katecholamínov na srdce. Práve aktivácia jednotlivých katecholamínových receptorov zohráva kauzálnu úlohu pri vzniku kardiomyopatie. Veľmi oceňujem časť venovanú takot-subo-like katecholamínmi indukovanej kardiomyopatie, ktorú porovnáva s primárnou formou. Poukazuje na podobnosť i odlišnosť oboch foriem. Autorka doporučuje myslieť na feochromocytóm u pacientov so srdcovým zlyhávaním v mladšom veku, rezistentnej artériovej hypertenzii, paroxysmálnej hypertenzii sprevádzanej vegetatívnou symptomatológiou, ako i u pacientov s typických echokardiografickým nálezom.

Králik a spolupracovníci z V. internej kliniky LF UK a UNB z Bratislavy fokusujú svoj článok na chronickú hypoparathyreózu. Na rozdiel od hyperfunkcie príštítých teliesok nebýva tejto problematike venovaná adekvátna pozornosť. Ide pritom o možnú komplikáciu po operačných zákrokoch na štítnej žľaze a príštítých telieskach. Autori sa podrobne venujú dôsledkom nedostatku PTH. Vzhľadom na zameranie pracoviska dominujú údaje o skeletálnych komplikáciách, nasledujú ostatné manifestácie s dôrazom na obličky a kardiovaskulárny systém.

Autori sa zamýšľajú aj nad dôsledkami inadekvátnej substitučnej terapie, ktorá pri predávkovaní vedie k mnohým, najmä nefrologickým komplikáciám.

Milí priatelia,

dúfam, že sa Vám tematické číslo Vnitřního lékařství venované endokrinológii bude páčiť a informácie využijete vo svojej klinickej praxi.

Váš

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

# Obsah


 článek v e-verzi

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Hlavná téma – Endokrinológia

Juraj Payer - - - - - 3

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Adenomy hypofýzy z pohledu internisty

Pituitary adenomas from the internist's perspective

Jana Ježková, Tomáš Brutvan - - - - - 7

### Personalizovaná léčba akromegalie – predikce terapeutické odpovědi

Personalized treatment of acromegaly – prediction of therapeutic response

Filip Gabalec, Jan Drugda, Jan Čáp - - - - - 13

### Katecholamínmi indukované kardiomyopatie u pacientů s feochromocytómom

Catecholamine induced cardiomyopathies in patients with pheochromocytoma

Zora Lazúrová - - - - - 17

### Klinické manifestácie chronickej hypoparatyreózy

Clinical manifestations of chronic hypoparathyroidism

Roman Králik, Martin Kužma, Juraj Payer - - - - - 22

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

### Výsledky dotazníkového šetření „Diagnostika a léčba pacientů se srdečním selháním v klinické praxi“

The results of a survey: "Diagnosis and treatment of heart failure in the clinical practice"

Filip Málek, Aleš Linhart, Radek Pudil, Jiří Veselý - - - - - 28



### Špičkové technologie v medicíně: názory odborníků na předpis „uzavřeného okruhu inzulinová pumpa/senzor“ pacientovi s pokročilými diabetickými komplikacemi a historií non-adherence k léčbě – kvalitativní studie

Advanced technologies in medicine: experts' views on prescribing a "closed-loop insulin pump/sensor" to a patient with advanced diabetic complications and a history of non-adherence to treatment – a qualitative study

Ema Povolná, Pavlína Krollová, Lucia Bučková, Jana Urbanová, Svatava Krejčová, Juraj Michalec, Ludmila Brunerová, Adina Večeřová, Vratislav Blažek, Jan Brož

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Duální GIP a GLP-1 agonisté a změny lipidového spektra

Dual GIP and GLP-1 agonists and changes in the lipid spectrum

David Karásek - - - - - 35

### Sildenafil v nové inovativní formě podání (rozpustný film)

Sildenafil in a new innovative dosage form (orodispersible film)

Jiří Slíva - - - - - 40



# 19. interní medicína pro praxi

14.–15. 3. 2024  
OLOMOUC

## AKREDITACE

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

## CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

## PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 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 klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

GENERÁLNÍ  
PARTNER:

**SERVIER**  
moved by you

HLAVNÍ  
PARTNER:

**KRKA**



MÍSTO KONÁNÍ  
Clarion Congress Hotel Olomouc,  
Jeremenkova 36

## PLÁNOVANÝ PROGRAM

### ČTVRTEK 14. 3. 2024

#### Úskalí diagnostiky v revmatologii

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- Interpretace laboratorních nálezů při diagnostice zánětlivých revmatických chorob – Žurek M.
- Časná revmatoidní artritida – diagnostika – Lukáč A.
- Revmatoidní artritida jako interní choroba – Skácelová M.
- Revmatologické mimikry infekčních chorob – Horák P.
- Nová nomenklatura NAFLD teoreticky i prakticky – Šmíd V.  
*Přednáška podporovaná společností PRO.MED.CS Praha*

#### Kardiovaskulární onemocnění

MUDr. Petra Vysočanová

- Kardiovaskulární prevence aneb jak žít déle – Ožana J.
- Můžeme snížit riziko rekurentního IM? – Veselý J.
- Rizikové situace v léčbě hypertenze – Vysočanová P.
- Polymorbidní pacient v ordinaci internisty – Krystyník O.  
*Přednáška podporovaná společností Boehringer Ingelheim, s.r.o.*
- Zásadní předěl v léčbě pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií v klinické praxi  
*Přednáška podporovaná společností Bristol Myers Squibb, spol. s r. o.*

#### Předoperační vyšetření, posudková činnost internisty

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

- Interní předoperační vyšetření – pohled internisty – Monhart Z.
- Interní předoperační vyšetření – pohled anesteziologa – Náhlíková K.
- Posudková činnost internisty – Sládková P.

#### Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

MUDr. Tomáš Hauer

- Diferenciální diagnostika otoků DKK v éře laboratorních markerů a přístrojových vyšetření – Hauer T.
- Diferenciální diagnostika anémií – Vodička P.
- Diferenciální diagnostika poruch vybraných minerálů – Monhart Z.
- Zásadní úhlené kameny úhrad za péči v roce 2024 – Hauer T.

### PÁTEK 15. 3. 2024

#### Glifloziny napříč internou

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Metabolické účinky gliflozinů – Krčma M.
- Glifloziny a kardiovaskulární systém – Homolová Jurková J.
- Glifloziny a ledviny – Krejčí K.
- Glifloziny a další účinky – Karásek D.

#### Varia

- Akutní ambulantní uroinfekce – Emmer J. / *Přednáška podporovaná společností Onapharm s. r. o.*
- Imunitní regulace zánětu, mikrobiota a slizniční imunita – Thon V.
- Vliv střevní mikrobioty, resp. jejích metabolitů (butyrát) na integritu střevní sliznice. Výhody biofilmových probiotik – Vagnerová H. / *Přednáška podporovaná společností FAVEA Plus, a. s.*

#### Perspektivy medicíny

- Využití umělé inteligence v medicíně – Misař M.

#### Lékové interakce

PharmDr. Josef Suchořpár

- Nápoje a lékové interakce – nečekané změny
- Konopí, THC a CBD a jejich lékové interakce

Registrace a průběžně aktualizovaný program:

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

### **Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin**

Expert opinion of representatives of professional societies on the position of finerenone in the treatment of type 2 diabetics with chronic kidney disease

Ondřej Viklický, Vladimír Tesař, Ivan Rychlík, Martin Prázný, Romana Ryšavá, Richard Češka,

Martin Haluzík, Petr Ošťádal, Jan Krejčí, Miloš Táborský - - - - - 44

### **Novinky v inzulinové léčbě**

News in insulin treatment

Dominika Mačáková, Ondřej Krystyník, Lubica Cibičková, David Karásek - - - - - 49



### **Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti**

The liver manifestation of metabolic syndrome is now called MASLD – an up-to-date view of the most common liver disease today

Václav Šmíd, Karel Dvořák



### **Postgraduální vzdělávání v oboru vnitřní lékařství – jak jsme na tom? Můžeme se inspirovat kvalifikačními požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství European Board of Internal Medicine**

Postgraduate training in internal medicine – where do we stand? We can take inspiration from the European Board of Internal Medicine's qualification requirements for internal medicine training

Zdeněk Monhart

## **KAZUISTIKY / CASE REPORTS**

### **Koincidence jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci**

Coincidence of liver cirrhosis and Cushing's disease

Lucie Krausová, Mikuláš Kosák, Petr Hříbek, David Netuka, Václav Masopust, Tomáš Tůma,

Soňa Fraňková, Petr Urbánek - - - - - 55

## **DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE**

### **Doporučené dávkování antikoagulancií v době pandemie obezity**

Recommended dosing of anticoagulants in times of obesity pandemic

Alena Pilková - - - - - 60

## **DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE**



### **Praktické klinické doporučení pro perioperační péči v bariatrické chirurgii 2023: adaptace doporučení společnosti ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) s konsenzuálním hlasováním pracovní skupiny Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti a České obezitologické společnosti**

Practical clinical recommendations for perioperative care in bariatric surgery 2023: adaption of ERAS (Enhanced recovery After Surgery) recommendations with consensual voting of working group of Joint Section of Bariatric and Metabolic Surgery of Czech Surgery Society and Czech Obesity Society

Igor Satinský, Martin Hrubý, Petra Šrámková, Jiří Patka, Michal Čierný, Pavol Babiak,

Igor Šimoník, Peter Schwarz, Martin Haluzík

## **DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM**



### **Krvácivé stavy – přehled pro klinickou praxi**

Bleeding disorders – overview for clinical practice

Monika Bradáčová, Antonín Hluší

# Adenomy hypofýzy z pohledu internisty

Jana Ježková, Tomáš Brutvan

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

Hypofyzární adenomy jsou nejčastější tumory selární oblasti. Nejčastějším typem adenomu jsou prolaktinomy, následují klinicky afunkční adenomy, akromegalie (STH produkující adenomy) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy). Výjimečně se vyskytují tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy. Stanovení správné diagnózy je založeno na manifestaci klinických příznaků, zhodnocení výsledků laboratorních vyšetření včetně dynamických testů a nálezů zobrazovacích vyšetření – nejčastěji magnetické rezonance mozku. Léčba hypofyzárních adenomů je často komplexní a využívá kombinace více léčebných postupů: neurochirurgické, medikamentózní a radiační léčby. Ve většině případů je metodou volby neurochirurgická operace. Výjimkou jsou prolaktinomy, u kterých je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty.

**Klíčová slova:** hypofyzární adenom, prolaktinom, akromegalie, Cushingova choroba, hypopituitarismus.

## Pituitary adenomas from the internist's perspective

Pituitary adenomas are the most common tumours of the sellar region. Prolactinomas are the most common type, followed by clinically non-functioning pituitary adenomas, acromegaly (Growth-Hormone secreting pituitary adenoma) and Cushing's disease (ACTH-secreting pituitary adenoma). Thyrotropinomas (TSH-secreting pituitary adenoma) and functional gonadotropinomas are rare. The correct diagnosis is based on the manifestation of clinical symptoms, evaluation of laboratory test results including dynamic tests, and imaging findings – most commonly Magnetic Resonance Imaging. Treatment of pituitary adenomas is often complex and involves a combination of treatment modalities: neurosurgery, medical therapy and radiotherapy. In most cases, neurosurgery is the treatment of choice. The exception is prolactinomas, for which the primary treatment is medical therapy with dopaminergic agonists.

**Key words:** pituitary adenoma, prolactinoma, acromegaly, Cushing's disease, hypopituitarismus.

## Jak časté jsou adenomy hypofýzy a jak se rozdělují?

Hypofyzární adenomy tvoří 10–15 % všech nádorů CNS, což je řadí na třetí místo (1). Na základě analýzy dat z autopsií a radiologických studií je prevalence hypofyzárních adenomů udávána 16,7 % (2). Většina zahrnutých hypofyzárních adenomů je bez klinické manifestace. V epidemiologických studiích hodnotících výskyt klinicky manifestních hypofyzárních adenomů je zjištěná prevalence výrazně nižší, a sice 78–94 případů/100 tis obyvatel (3, 4). Nejčastěji se jedná se o pomalu rostoucí tumory, agresivní chování je zjištěno maximálně v 15 %, karcinomy hypofýzy jsou vzácné.

Existuje více klasifikací hypofyzárních adenomů hodnotících různé hlediska. Při dělení podle velikosti se rozlišují na mikroadenomy

(< 1 cm) a makroadenomy (> 1 cm). Podle hormonální aktivity pak hormonálně funkční a hormonálně afunkční adenomy. Z endokrino-logického hlediska jsou při hodnocení hormonální aktivity u klinicky manifestních adenomů hypofýzy nejčastějším typem prolaktinomy, následují klinicky afunkční adenomy, méně časté jsou akromegalie (STH produkující adenomy) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy), vzácné jsou tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy (3, 4).

## Jaké jsou klinické projevy hypofyzárních adenomů?

Hormonálně funkční hypofyzární adenomy se klinicky projevují příznaky souvisejícími s nadprodukcí příslušného hypofyzárního hormonu.

Makroadenomy (hormonálně funkční a afunkční) se mohou manifestovat i příznaky z lokálního expanzivního růstu vedoucího k útlaku okolních struktur: bolest hlavy, hypopituitarismus různého stupně při poškození funkce zdravé hypofýzy, porucha zorného pole s charakteristickým nálezem bitemporální hemianopsie při útlaku zrakových nervů, porucha funkce okohybných nervů s rozvojem diplopie při paraselárním šíření do kavernózních splavů.

### Apoplexie

Krvácení do adenomu může být prvním příznakem adenomu hypofýzy a vyskytuje se až u 12 % adenomů (5). Větší krvácení se projevují intenzivní bolestí hlavy a poruchou zraku. Při masivní pituitární apoplexii se v důsledku úniku krve do meningeálních prostor a rychlému vzniku hypopituitarismu může rozvinout i meningeální syndrom a porucha vědomí různého stupně.

### Jak diagnostikujeme hypofyzární adenomy?

Ke stanovení správné diagnózy hypofyzárního adenomu je nezbytné provedení hormonálního vyšetření, vyšetření oblasti tureckého sedla pomocí zobrazovací metody, nejčastěji magnetickou rezonancí. Nedílnou součástí vyšetření pacientů s makroadenomy hypofýzy je i vyšetření neurooftalmologické.

### Jaký je léčebný postup u adenomů hypofýzy?

Léčba hypofyzárních adenomů je často komplexní a využívá kombinace více léčebných postupů: neurochirurgické, farmakologické a radiační léčby. Jednotlivé metody jsou komplementární a vedou k dosažení optimálního léčebného výsledku. Volba léčebného postupu závisí na hormonální aktivitě adenomu hypofýzy, velikosti tumoru a jeho vztahu k okolním strukturám. V některých případech je u afunkčních hypofyzárních adenomů možným přístupem i sledování pacienta. U hormonálně aktivních adenomů hypofýzy je ve většině případů metodou volby léčba chirurgická. Výjimkou jsou prolaktinomy, u kterých je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty.

### Jaká jsou specifika jednotlivých typů adenomů hypofýzy?

#### Klinicky afunkční adenomy hypofýzy

Klinicky afunkční adenomy hypofýzy jsou často náhodným nálezem při vyšetření zobrazovacími metodami mozku (MR nebo CT), které byly indikovány z jiných důvodů než pro podezření na selární lézi.

Podle označení se jedná o adenomy bez klinických příznaků nadprodukce hypofyzárních hormonů. Z histopatologického hlediska jde pouze výjimečně o zcela nesekreční adenomy, tedy tzv. null cell adenomy (bez imunohistochemicky prokazatelné detekce hypofyzárních hormonů a transkripčních faktorů). U většiny klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů se při imunohistochemickém vyšetření prokáže pozitivita některého hypofyzárního hormonu, tyto adenomy tedy hormony tvoří, ale nesecernují, event. secernují ve velmi nízkých koncentracích bez klinických projevů.

Afunkční makroadenomy se mohou projevovat příznaky z útlaku okolních struktur. Významná část afunkčních adenomů hypofýzy je asymptomatická.

Růst afunkčních mikroadenomů lze pozorovat u cca 10 % pacientů. U makroadenomů je růst častější a je pozorován u cca 25 % pacientů (6).

Afunkční mikroadenomy, které nejeví dynamiku růstu, se pouze sledují. K chirurgické léčbě jsou indikováni symptomatictí pacienti s afunkčními adenomy hypofýzy: výpad na zorném poli, neurologický deficit (zejména okohybná porucha), hydrocefalus, rozvoj hypopituitarismu, pituitární apoplexie nebo růst tumoru v průběhu sledování. Radikální chirurgické resekce afunkčních adenomů hypofýzy bývá dosaženo u 60–71 % pacientů (7). Radioterapie, nejčastěji stereotaktická radiochirurgie, je indikována především jako léčba sekundární v případě parciální resekce tumoru anebo recidivy adenomu. U části pacientů s afunkčními adenomy vede farmakologická léčba dopaminergními agonisty (kabergolin) k zástavě růstu či zmenšení tumoru. Tato léčba je využívána především u rizikových pacientů vyššího věku neúnosných k operačnímu výkonu.

#### Prolaktinomy

Prolaktinomy jsou nejčastější hypofyzární adenomy. Prevalence prolaktinomů je 44–62 případů/100 000 obyvatel (3, 4). V České republice by mělo být až 6 000 pacientů s prolaktinomy. Záchyt je častější u žen, u kterých se v 80 % jedná o mikroadenomy. U mužů jsou prolaktinomy většinou zachyceny ve stadiu makroadenomů.

Hyperprolaktinemie je charakteristickým laboratorním nálezem prolaktinomu, ale může mít i jiné příčiny. Vyskytuje se i za fyziologických stavů, může být indukována farmakologicky nebo je patologická hyperprolaktinemie způsobena jinou příčinou než prolaktinomem (Tab. 1).

Vyšetření prolaktinu není standardizováno a sérové hladiny prolaktinu se stanovují různými kity a diagnostickými laboratorními systémy. Výsledky jsou udávány buď v  $\mu\text{g/l}$  nebo v  $\text{mIU/l}$ . Poměr  $\mu\text{g/l}$  k  $\text{mIU/l}$  je 1 : 20.

Klinický obraz hyperprolaktinemie může být různý od asymptomatického průběhu až po klinicky typicky vyjádřený projevující se u žen infertilitou, poruchami menstruačního cyklu a galaktoreou, u mužů poklesem libida a potence a infertilitou, výjimečně gynekomastií a vzácně galaktoreou. Hypogonadismus vede k rozvoji osteoporózy. Makroprolaktinomy se manifestují i příznaky z lokální expanze.

Diagnostika prolaktinomu spočívá v průkazu zvýšených koncentrací prolaktinu a zobrazení prolaktinomu nejčastěji pomocí magnetické rezonance. Diferenciálně diagnosticky je důležité odlišit prolaktinom od afunkčního tumoru selární oblasti tzv. pseudoprolaktinomu. Principem vzniku hyperprolaktinemie u pseudoprolaktinomu je útlak hypofyzární stopky tumorem vedoucí k omezení inhibičního vlivu dopaminu na produkci prolaktinu ve zdravé hypofyzární tkáni. Rozlišení je důležité pro léčebnou strategii.

Léčbou volby u prolaktinomů je medikamentózní léčba dopaminergními agonisty (DA). Působí na dopaminergní D2 receptory laktotropních buněk hypofýzy a prolaktinomů stejně jako dopamin, tedy brzdí sekreci prolaktinu. V České republice jsou k dispozici 3 přípravky v tabletové formě: bromokriptin (Medocriptine) s dobou trvání účinku

**Tab. 1.** Příčiny hyperprolaktinémie

Fyziologická hyperprolaktinémie	Farmakologicky vyvolaná hyperprolaktinémie	Patologická hyperprolaktinémie
Noční vzestup prolaktinu	Estrogeny (HRT, kontraceptiva)	Prolaktinom
Gravidita	Psychofarmaka	Adenomy se smíšenou sekrecí (nejčastěji růstový hormon a prolaktin)
Laktace	Antidepresiva (tricyklická antidepresiva, tetracyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI, inhibitory zpětného vychytávání monoaminů – MAOI)	Organické procesy hypotalamo-hypofyzární oblasti (nádory, infiltrativní onemocnění, lymfocytární hypofyzitis, empty sella a jiné)
Dráždění prsních bradavek mimo laktaci	Antipsychotika	Periferní hypotyreóza
Pohlavní styk	Prokinetika (metoklopramid, domperidon)	Syndrom polycystických ovarií
Reaktivní hyperprolaktinémie: stres, úzkost	Blokátory H2 receptorů	Chronické renální selhání
Hypoglykemie	Antihypertenziva ( $\alpha$ -methylidopa, reserpin, blokátory kalciových kanálů – verapamil)	Cirhóza jater
Hypertermie	Opioidy (kodein, morfin)	Postižení hrudní stěny
Cvičení	Narkotika	Addisonova choroba
	Prostaglandiny	Epileptické paroxysmy
	Antiepileptika (valproát)	Idiopatická hyperprolaktinémie

8–12 hodin, kabergolin (Dostinex) s dobou trvání účinku delší než 168 hodin a kvinagolid (Norprolac) s dobou trvání účinku 24 hodin. Dávky používané k léčbě prolaktinomu jsou individuální.

V současné době je nejčastěji užívaným DA kabergolin (Dostinex), který je možné s ohledem na dlouhý biologický poločas užívat většinou pouze 1–2× týdně. S ohledem na dosažení dobré tolerance medikamentózní léčby je nutné podávání léku ve vzestupných dávkách, po jídle, zpravidla na noc. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují nauzea až zvracení, nechutenství, ortostatická hypotenze, pocity slabosti, méně často bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, zácpa, psychické změny (úzkost, deprese), manifestace psychotických příznaků a poruchy spánku. Léčba DA je velmi účinná a ve většině případů dobře tolerovaná. Léčba neúčinnějším kabergolinem vede k normalizaci prolaktinémie u 95 % mikroprolaktinomu a 80 % makroprolaktinomu (8, 9). U většiny prolaktinomu dochází i k výraznému zmenšení velikosti adenomu a u mikroprolaktinomu může dojít i k jejich vymizení.

Cílem léčby je normalizace prolaktinémie vedoucí k úpravě hypogonadismu, fertility a vymizení galaktorey. U makroprolaktinomu je nezbytná zástava růstu a zmenšení velikosti adenomu.

Medikamentózní léčba prolaktinomu bývá často dlouhodobá, i celoživotní.

Při rezistenci nebo intoleranci medikamentózní léčby nebo při některých komplikacích volíme léčbu neurochirurgickou, event. radioterapii, nejčastěji stereotaktickou radiochirurgii.

## Akromegalie

Prevalence akromegalie je 8,5–13,7 případů/ 100 000 obyvatel (3). V 99 % je příčinou akromegalie adenom hypofýzy.

Pro akromegalii je typické, že diagnóza bývá stanovena až několik let od začátku onemocnění. Klinické příznaky akromegalie jsou pestré a postihují prakticky celý organismus. Nápadné bývají typické akralní změny (zvětšení čelisti, především dolní, rozestup zubů, makroglosie, zvětšení nosu a nadočnicových oblouků), rukou (tzv. kolíkovité prsty) a nohou. Při delším trvání onemocnění se často rozvíjí velmi obtěžující artrotické změny, především velkých kloubů. Při akromegalii vzniká kardiomegalie na podkladě koncentrické biventrikulární hypertrofie myokardu.

Arteriální hypertenze se vyskytuje až u 50 % pacientů s akromegalií, častější je výskyt arytmií a předčasná manifestace aterosklerotického postižení. Porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus jsou zjištěny v 18–40 %. Častým nálezem je uzlová struma, zvýšený výskyt polypů tlustého střeva a kolorektálního karcinomu. K dalším příznakům patří syndrom spánkové apnoe (40–50 %), nadměrné pocení (50 %), syndrom karpálního tunelu (20 %) (10). U makroadenomů se mohou vyskytovat i místní příznaky vyvolané tumorem.

Neléčená hormonálně aktivní akromegalie je spojena s významným snížením kvality života a se zvýšenou morbiditou a mortalitou, způsobenou dominantně kardiovaskulárními komplikacemi. Po potlačení aktivity onemocnění se mortalita upravuje na úroveň běžné populace (10, 11).

U pacientů s podezřením na akromegalii musíme diagnózu potvrdit laboratorně stanovením STH (růstový hormon) a IGF-I (inzulinu podobný růstový faktor I). Růstový hormon odráží sekreční aktivitu adenomu, IGF – I metabolickou odpověď organismu. Sérové koncentrace IGF-I jsou během dne stabilní a odrážejí integrovanou sekreci STH. Koncentrace IGF-I musíme porovnávat s příslušnými koncentracemi pro dané pohlaví, věk a použitou metodu stanovení, je nezbytné mít k dispozici spolehlivé normy laboratoře, kde bylo vyšetření provedeno. Koncentrace IGF-I může být ovlivněna za některých stavů – nižší koncentrace IGF-I se vyskytuje při hypotyreóze, malnutrici, dekompenzaci diabetu mellitus, jaterním a renálním selháním nebo podáváním orálních estrogenů.

Růstový hormon má pulzní sekreci, proto má jednorázový odběr omezenou výpovědní hodnotu a doporučuje se provedení opakovaných stanovení STH (obvykle 3) v průběhu 1 hodiny (12). K potvrzení diagnózy akromegalie je možné využít stanovení sérových koncentrací růstového hormonu v orálním glukózovém tolerančním testu. U zdravého jedince dochází po podání 75 g glukózy k poklesu GH pod 1  $\mu\text{g/l}$  (u senzitivních metod pod 0,4  $\mu\text{g/l}$ ), u pacientů s akromegalií k supresi nedochází (13).

Po biochemickém potvrzení diagnózy akromegalie následuje zobrazovací vyšetření hypofýzy k průkazu adenomu hypofýzy a jeho vztahu k okolním strukturám. Metodou první volby je vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí.

Neurochirurgická léčba je metodou volby v léčbě akromegalie. V centrech specializovaných na operace hypofýzy je dosaženo vyléčení u asi 85 % mikroadenomů a 40–50 % makroadenomů (14, 15).

Pokud nedojde k úplné resekci tumoru a normalizaci hormonální aktivity, pak je našem pracovišti obvykle v závislosti na lokalizaci a velikosti rezidua indikována reoperace nebo radiační léčba.

Na našem pracovišti indikujeme radioterapii, nejčastěji stereotaktickou radiochirurgii, při pooperačním reziduu tumoru hypofýzy, vzácně jako léčbu primární. Do uplatnění efektu radioterapie (medián doby normalizace je cca 4,5 roku) je nutné podávat k normalizaci hormonální aktivity medikamentózní léčbu.

Medikamentózní léčba je obvykle indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po chirurgické léčbě. K dispozici jsou tři skupiny léků: dopaminergní agonisté, analoga somatostatinu a blokátor receptorů pro růstový hormon.

Z dopaminergních agonistů se v léčbě akromegalie využívá kabergolin, který je dostatečně účinný jen u pacientů s mírnou aktivitou akromegalie.

V léčbě hormonálně aktivní akromegalie se používají somatostatinová analoga 1. generace – depotní formy oktrotidu (Sandostatin LAR) a lanreotidu (Somatulin Autogel), které se váží a působí především prostřednictvím somatostatinového receptoru typu 2 a 5. Mezi nežádoucí účinky patří břišní dyskomfort a průjem v prvních dnech po aplikaci, nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik cholecystolitiázy (až u 30 % léčených pacientů). Normalizace koncentrací IGF-I je dosaženo u 17–35 %, podstatného snížení velikosti tumoru u cca 75 % pacientů (16). U části pacientů rezistentních na léčbu somatostatinovými analogy 1. generace je možné zvážit podávání somatostatinového analoga 2. generace pasireotidu, který má výrazně vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům typu 5, 1 a 3. Jeho nevýhodou je častý vznik poruchy glukózové tolerance až diabetu mellitu (16–18).

U pacientů rezistentních k léčbě somatostatinovými analogy, resp. kombinované léčbě somatostatinovými analogy a dopaminergními agonisty je indikována léčba blokátorem receptorů pro růstový hormon – pegvisomantem (Somavert). Pegvisomant je podáván nejčastěji v kombinaci se somatostatinovými analogy, vzácněji samostatně. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatopatie s elevací jaterních enzymů, ve většině případů pouze tranzitorní (19).

## Cushingova choroba

Cushingova choroba je označení pro centrální ACTH – dependentní formu Cushingova syndromu, který vzniká v důsledku nadprodukce ACTH hypofýzou (hypofyzárním adenomem). Jedná se o nejčastější příčinu endogenního Cushingova syndromu. Cushingova choroba se vyskytuje častěji u žen oproti mužům, přibližně v poměru 4 : 1.

Pro klinický obraz Cushingovy choroby je charakteristické komplexní postižení celého organismu projevující se vzestupem hmotnosti a případně vznikem obezity. Obezita má typický charakter, jedná se o tzv. centripetální či viscerální obezitu, dále dochází k akumulaci tuku v obličeji (tzv. měsícovitý obličej) a na zadní straně krku (tzv. býčí šíje). Naproti tomu končetiny jsou tenké, což je kromě odlišné distribuce tukové tkáně způsobené i atrofií svalů. Dalším rysem je tenká, snadno

zranitelná kůže se sklonem k snadné tvorbě modřin. U cca 50 % pacientů se vyskytují široké, tmavě fialové strie, nejčastěji na břiše. Do klinického obrazu patří i porucha menstruačního cyklu až amenorea a infertilita u žen, pokles libida u mužů, časté jsou psychické změny ve smyslu emoční lability, afektivní poruchy nebo deprese. U pacientů je zvýšené riziko infekčních onemocnění a jejich komplikací. Častým nálezem je úbytek kostní hmoty – osteopenie až osteoporóza. Pacienti s aktivní Cushingovou chorobou mají oproti běžné populaci výrazně zvýšenou morbiditou a mortalitu, a to především v důsledku kardiovaskulárního postižení. U většiny pacientů je přítomna arteriální hypertenze, porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus a dyslipidemie. Kromě uvedených faktorů se na zvýšeném kardiovaskulárním riziku podílí i hyperkoagulační stav se zvýšenými hladinami faktoru VIII, faktoru IX, von-Willebrandova faktoru a zvýšením tvorby trombinu (20).

Diagnostika Cushingovy choroby – ACTH produkujícího adenomu hypofýzy se opírá o potvrzení přítomnosti autonomní nadprodukce kortizolu a průkazu zdroje nadprodukce ACTH v hypofyzárním adenomu. Při laboratorním vyšetření je pro autonomní nadprodukcí kortizolu charakteristická nedostatečná suprese ranního sérového kortizolu v dexamethasonovém testu s nízkou dávkou dexamethasonu (hodnota ranního kortizolu > 50 nmol/l), porušení cirkadiánní variability sérového kortizolu, respektive chybění nočního poklesu (noční sérový kortizol ve 24 hod > 150 nmol/l), alternativou je stanovení koncentrace kortizolu ve slinách (noční kortizol ve slinách > 9 nmol/l) anebo zvýšené vylučování volného močového kortizolu. Vzhledem k variabilitě sekrece a vylučování kortizolu se doporučuje vycházet nejméně ze dvou nezávislých stanovení.

Pro ACTH dependentní formu Cushingova syndromu svědčí normální nebo zvýšená koncentrace ACTH (ACTH > 10 pg/ml).

V diferenciální diagnostice ACTH dependentních forem Cushingova syndromu, tedy v odlišení hypofyzární a paraneoplastické (ektopické) nadprodukce ACTH se uplatňují dynamické testy (dexamethasonový test s vysokou dávkou dexamethasonu (8 mg)), desmopresinový test, kortikoliberinový (CRH) test. Nejspolehlivější metodou je katetrizace obou sinus petrosi inferiores (SPI). Při simultánních odběrech krve z SPI a periferních žil svědčí pro Cushingovu chorobu poměr mezi hodnotami ACTH z periferie a SPI > 2 basálně a > 3 po stimulaci CRH (kortikoliberinem) či při nedostupnosti desmopresinem.

Součástí vyšetřovacího postupu je provedení magnetické rezonance se zaměřením na hypofýzu. ACTH produkující adenomy hypofýzy jsou většinou mikroadenomy a na MR jsou prokazatelné asi u 60 % pacientů. Je nutné vést v patrnosti, že ložiskové léze < 6 mm jsou na MR hypofýzy náhodně zjišťovány u 10 % dospělé populace. Stanovení správné diagnózy Cushingovy choroby může být obtížné a často vyžaduje vyšetření na specializovaném pracovišti.

Neurochirurgická léčba je metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby. Ve specializovaných centrech je po operačním výkonu dosaženo hormonální normalizace u 80–90 % pacientů s mikroadenomy a přibližně 50 % pacientů s makroadenomy (21). Radiační léčba je obvykle metodou druhé volby léčby u ACTH produkujících adenomů hypofýzy, nejčastěji bývá používána stereotaktická radiochirurgie. U Cushingovy choroby je medián dosažení hormonální normalizace

30 měsíců (22). Hormonální aktivitu Cushingovy choroby je možné tlumit medikamentózní léčbou. Medikamentózní léčba je indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po neúspěšném neurochirurgickém výkonu nebo po radioterapii, kdy čekáme na nástup jejího účinku. Zvláštní indikací je léčba před chirurgickým řešením – předoperační příprava pacientů s těžkou floridní formou Cushingovy choroby k ovlivnění metabolických odchylek a zlepšení klinického stavu. V medikamentózní léčbě se využívají centrálně působící léky, blokátory steroidogeneze nebo léčba kombinovaná. Centrálně působící léky ovlivňují na úrovni neuroendokrinní sekreci ACTH. Do této skupiny patří dopaminergní agonisté, využíván je neúčinnější kabergolin, a somatostatinová analoga, v léčbě Cushingovy choroby je neúčinnější pasireotid. Blokátory steroidogeneze působí na buňky kůry nadledvin, ve kterých inhibují aktivitu enzymů adrenální steroidogeneze. Do této skupiny patří ketokonazol, metyrapon, mitotan, osilodrostat. Z nežádoucích účinků se při podávání metyraponu může vyskytovat nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, arteriální hypertenze, hepatopatie, u žen v důsledku vzestupu hladin androgenů hirsutismus a akné. U ketokonazolu je nejzávažnějším nežádoucím účinkem hepatotoxicita.

V medikamentózní léčbě Cushingovy choroby se často využívá kombinační léčba, která umožňuje snížení dávek jednotlivých preparátů a tím snížení rozvoje nežádoucích účinků a zároveň zvýšení účinnosti medikamentózní léčby.

Výjimečně se u pacientů s refrakterní Cushingovou chorobou s přetrvávající hormonální aktivitou neřešitelnou jinými léčebnými postupy uplatňuje bilaterální adrenalectomie.

Je nutné zdůraznit, že u pacientů s Cushingovou chorobou přetrvává zvýšené kardiovaskulární riziko i po normalizaci hyperkortizolismu. Péče o tyto pacienty musí komplexní a celoživotní (20).

### Jak přistupovat k hypopituitarismu?

Hypopituitarismus je porucha sekrece hormonů předního laloku hypofýzy – adenohypofýzy. Příčinou může být útlak stopky hypofýzy vedoucí k poruše zásobení předního laloku stimulačními hormony z hypothalamu anebo ischemie a útlak samotné adenohypofýzy.

Hypopituitarismus se většinou rozvíjí postupně a pomalu. Klinické příznaky jsou často nenápadné, dominuje slabost, únava, nevykonnost, zhoršení paměti a koncentrace, u mužů snížení libida, u žen ve fertilním věku rozvoj sekundární amenorey.

Po stránce laboratorní se hypopituitarismus často projevuje hypoparatiemii.

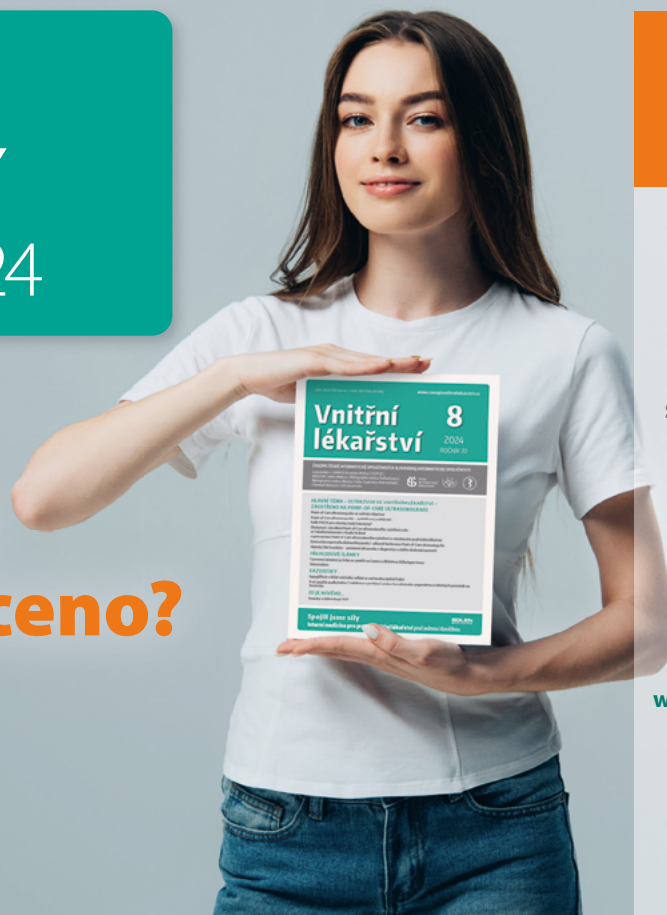
Základem diagnostiky deficitu ACTH (centrální adrenokortikální insuficience, hypokortikalismus), TSH (centrální hypotyreóza), LH a FSH (centrální hypogonadismus) je vyšetření hormonů příslušné periferní žlázy.

K posouzení funkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny se stanovují ranní koncentrace kortizolu. Při hodnotě bazálního ranního kortizolu pod 100 nmol/l je adrenokortikotropní insuficience prakticky

## Vnitřní lékařství na rok 2024

Už máte  
předplaceno?

 SOLEN  
let s vámi

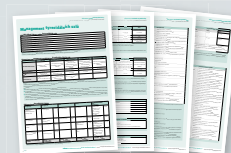


**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU  
NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**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



jistá, bazální koncentrace kortizolu vyšší než 450 nmol/l AI vylučují (23, 24). Při hodnotách mezi uvedenými limity se provádí stimulační dynamický test. Nízká koncentrace volného tyroxinu při nízkých nebo nezvýšených koncentracích TSH svědčí pro centrální hypotyreózu. Obdobně nízké koncentrace sexagenů (estradiolu u žen, testosteronu u mužů) a nízké nebo nezvýšené koncentrace LH a FSH prokazují centrální hypogonadismus. Pro diagnostiku deficitu růstového hormonu v dospělosti se používají dynamické testy. IGF – 1 není v dospělosti spolehlivým ukazatelem nedostatku růstového hormonu, je normální u 60 % jedinců s prokázáním deficitu růstového hormonu.

Léčba hypopituitarismu spočívá v substituci chybějících hormonů periferních žláz. Pokud je současně přítomný centrální hypokortikalismus a hypotyreóza, pak substituční léčba hypokortikalismu musí vždy předcházet zahájení substituční léčby hypotyreózy (CAVE: riziko rozvoje

hypokortikální krize). Při centrálním hypokortikalismu podáváme glukokortikoidy – hydrocortison obvykle v dávce 15–20 mg denně ve dvou až třech dávkách s maximem ráno. Pacient musí být dobře a opakovaně poučen o zvyšování dávky a způsobu aplikace glukokortikoidů v zátěžových situacích (fyzický a psychický stres, interkurentní onemocnění, zvracení a průjemy, operační výkon), aby se předcházelo riziku rozvoje život ohrožující hypokortikální krize.

## Jak koordinovat péči o pacienty s adenomy hypofýzy?

Pro stanovení správné diagnózy a léčby adenomů hypofýzy je nezbytná mezioborová spolupráce, tedy dobře fungující multidisciplinární tým zahrnující endokrinologický a neurochirurgický tým, neuroradiologa, neuropatologa, radiačního onkologa a neurooftalmologa.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(suppl3):1-105.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;10 (3):613-9.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study on the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-75.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):377-82.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36(6):622-45.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):667–75.
- Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, et al. Gross Total Resection of Pituitary Adenomas after Endoscopic vs. Microscopic Transsphenoidal Surgery: A meta analysis. *Acta Neurochir.* 2018;160(5):1005-21.
- Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:747-752.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. *N Engl J Med.* 1994;331(14):904-909.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-152.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(2):89-95.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552-561.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Jul;95(7):3141-8.
- Jane jr. JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732-2740.
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3190-3198.
- Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1282-1290.
- Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411.
- Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331-338.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1): 75-82.
- Ferrau F, and Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M133-157. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486.
- Marek M, Jezkova J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary.* 2015;18 (3):376-384
- Kazlauskaitė R, Evans ATm, Villabona CV, et al. Corticotropin test for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4245-4253.
- Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal gland disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4193-8.

# Personalizovaná léčba akromegalie – predikce terapeutické odpovědi

Filip Gabalec, Jan Drugda, Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Článek se zabývá problematikou personalizované léčby akromegalie s důrazem na predikci terapeutické odpovědi. V kontextu rychle se rozvíjející oblasti personalizované medicíny zdůrazňuje variabilitu klinických, biochemických a radiologických rysů akromegalie a potřebu přesnější klasifikace a personalizovaných terapeutických přístupů. Chirurgie zůstává hlavním terapeutickým přístupem a v článku jsou analyzovány předoperační prediktory úspěšné operace, jako jsou vyšší koncentrace růstového hormonu před zákrokem a negativní vliv invaze kavernózního sinu. Při terapii somatostatinovými analogy jsou zkoumány faktory, včetně intenzity signálu na MRI a exprese receptorů SSTR2A a SSTR5. Dále je diskutován význam matematických analýz a modelů umělé inteligence při předpovědi terapeutické odpovědi. V současné době je nezbytné vyvinout nové algoritmy pro výběr terapie, aby bylo možné léčit pacienty s akromegalií efektivněji.

**Klíčová slova:** personalizovaná medicína, akromegalie, precizní medicína, somatostatinová analoga, neurochirurgie.

## Personalized treatment of acromegaly – prediction of therapeutic response

The article deals with the issue of personalized treatment of acromegaly with emphasis on prediction of therapeutic response. In the context of the rapidly developing field of personalized medicine, it emphasizes the variability of the clinical, biochemical and radiological features of acromegaly and the need for more accurate classification and personalized therapeutic approaches. Surgery remains the main therapeutic approach, and this article analyzes preoperative predictors of successful surgery, such as higher growth hormone concentrations before surgery and the negative impact of cavernous sinus invasion. Factors including signal intensity on MRI and SSTR2A and SSTR5 receptor expression are investigated during somatostatin analogue therapy. The importance of mathematical analyses and artificial intelligence models in predicting therapeutic response is also discussed. Currently, it is necessary to develop new algorithms for therapy selection in order to treat patients with acromegaly more effectively.

**Key words:** personalized medicine, acromegaly, precision medicine, somatostatin analogues, neurosurgery.

## Úvod

Rychle se rozvíjející možnosti personalizované medicíny, její uznání lékaři, zdravotnickými systémy, farmaceutickým průmyslem i samotnými pacienty zásadním způsobem mění tradiční lékařské postupy a praxi.

Výrazy precizní, personalizovaná a individualizovaná medicína se v anglické literatuře používají často a zaměnitelně. Mnoho lékařů tvrdí, že individualizovanou a personalizovanou medicínu praktikovali vždy. Precizní medicínu definujeme jako léčbu zaměřenou na potřeby jednotlivých pacientů na základě genetických, biomarkerových, fenotypových

nebo psychosociálních charakteristik, které daného pacienta odlišují od ostatních pacientů s podobnými klinickými projevy. Cílem personalizované medicíny je (podle definice) zlepšení klinických výsledků u konkrétních pacientů a minimalizace nežádoucích účinků u jedinců s nízkou pravděpodobností adekvátní terapeutické odpovědi (1).

Akromegalie je tradičně považována za monomorfní poruchu, k níž dochází v důsledku hormonálně aktivního benigního adenomu hypofýzy. Stále více důkazů však poukazuje na to, že tato porucha je spojena s variabilním spektrem klinických, biochemických a radiolo-

gických rysů a s rozdílnými terapeutickými výsledky, které se přisuzují různým charakteristikám buněk nádorů. Tyto údaje zdůrazňují potřebu vyvinout dokonalejší systém klinicko-patologické stratifikace tumoru a zavést personalizované cílené terapeutické přístupy (2). V tomto článku se věnujeme různým prediktivním faktorům, které by nám v léčbě akromegalie mohly pomoci vylepšit náš přístup.

### Poznámka ke klinicko patologické klasifikaci

Aktuálně existují dvě klasifikace nádorů – klasifikace nádorů CNS z roku 2021 a klasifikace nádorů endokrinních orgánů z roku 2022 (3, 4). Zatímco klasifikace CNS tumorů připouští označení adenom hypofýzy anebo pituitární neuroendokrinní tumor (PitNET), klasifikace nádorů endokrinních jednoznačně preferuje označení PitNET (ačkoliv pojem adenom lze i nadále používat).

### Současné možnosti terapie

Cílem úspěšné léčby akromegalie je dosáhnout kompletního odstranění nebo významného snížení objemu nádoru a následně dosáhnout biochemické remise onemocnění. V případě objemných nádorů je dalším významným terapeutickým cílem dekomprese zrakového nervu. Výsledky terapie lze monitorovat prostřednictvím laboratorního biochemického vyšetření, vyšetření perimetru a pomocí zobrazovacích metod – zejména magnetické rezonance (MRI). Měření koncentrací růstového faktoru podobného inzulinu (IGF)-I a růstového hormonu (GH) se běžně používají jako biochemické markery aktivity onemocnění pro diagnostiku a sledování akromegalie. Koncentrace IGF-I odrážejí působení GH na periferní tkáň, především v játrech, zatímco koncentrace GH odrážejí sekreční aktivitu somatotropního adenomu. V současné době existují pro léčbu akromegalie modality chirurgické, farmakologické a radioterapeutické. Léčba onemocnění je pak možná buď pouze jednotlivými metodami, nebo častěji jejich kombinací v závislosti na klinickém kontextu.

### Neurochirurgie

Neurochirurgická léčba somatotropního adenomu, obvykle prováděná zkušeným neurochirurgem endoskopickým transsfenoidálním přístupem, je jedinou léčbou (s výjimkou radioterapie, pokud je indikována), u níž lze očekávat trvalou normalizaci sekrece růstového hormonu. Její účinnost závisí na velikosti adenomu a zkušenostech neurochirurga: podle nedávné metaanalýzy se ve zkušených rukou pohybuje míra pooperační remise od 78 % u mikroadenomu po 53 % u makroadenomu a 29 % u invazivního adenomu (5). Podle jiné metaanalýzy je u „naivních“ pacientů účinnost neurochirurgické léčby vyšší (65 %) než účinnost medikamentózní léčby (45 %) (6). Zdá se, že chirurgický zákrok je přínosný i v případě, že zanechá reziduum, neboť pooperační medikamentózní léčba rezidua somatotropního adenomu se zdá být účinnější než medikamentózní léčba neoperovaného somatotropního adenomu (7).

### Předoperační prediktory úspěšné operace

Několik retrospektivních přehledových studií identifikovalo předoperační a chirurgické faktory, které předpovídají remisi akromegalie po operaci. Neexistují přesvědčivé důkazy, že pohlaví předpovídá šanci

na remisi po operaci, četné studie však zjistily, že vyšší koncentrace GH před operací předpovídá biochemickou aktivitu po operaci (8). Dalším negativním prediktorem remise akromegalie je předoperační invaze kavernózního sinu. Dvě metaanalýzy zjistily, že invaze kavernózního sinu je nezávislým prediktorem horší míry biochemické remise (5, 9). Vysoká předoperační koncentrace GH a invaze kavernózního sinu byly dva nejsilnější prediktory předpovídající biochemickou remisi po operaci akromegalie.

### Farmakologická léčba akromegalie

Standardní léčbou je chirurgické odstranění adenomu hypofýzy, který vylučuje růstový hormon. V některých regionech může být v případě zpoždění chirurgického zákroku, respektive v důsledku nedostatku specializovaných neurochirurgů podávána předoperační medikamentózní léčba ke zmírnění průběhu onemocnění. Pokud je adenom velký a šance na chirurgický úspěch jsou nízké, může být upřednostněna primární medikamentózní léčba. Farmakologická léčba je potom použita tam, kde je operace neúspěšná a/nebo do nástupu efektu radioterapie.

Ve farmakologické léčbě akromegalie se uplatňují tři skupiny léčivých přípravků: dopaminoví agonisté (DA), somatostatinová analoga (SSA) a antagonisty receptoru pro růstový hormon (pegvisomant). Dokud byla dostupná v terapii pouze SSA první generace, která se nyní používají výhradně ve formě s prodlouženým uvolňováním, problém neexistoval. S nástupem pegvisomantu a pasireotidu (somatostatinový analog působící na více receptorů a s jinou afinitou než SSA první generace) je téma volby přípravku daleko aktuálnější. Při volbě přípravku zvažujeme cenu a neznámou účinnost (u konkrétního pacienta). Farmakologická léčba akromegalie je v současné době založena na strategii pokus-omyl, kdy jsou analoga somatostatinu první generace doporučována jako léčba první linie podle všech současných klinických doporučení ve stanoveném pořadí (10). „Když léčba selže, prostě zkuste jinou látku!“ Přibližně 50 % pacientů však na ligandy somatostatinových receptorů první generace adekvátně neodpovídá (11, 12). Kromě toho může být odpověď na SSA první generace částečná, aniž by bylo dosaženo úplné kontroly hormonálního excesu. Z tohoto důvodu by personalizovaná medicína znamenala pro pacienty s akromegalií podstatné zlepšení, které by lékařům umožnilo použít pro každý individuální případ nejvhodnější a neúčinnější léčbu.

### Mohli bychom předvídat terapeutickou odpověď na SSA?

Při výběru farmakologické léčby je třeba zohlednit konsenzus odborníků, který již v roce 2018 obsahoval prediktivní faktory léčebné odpovědi, zejména granularitu adenomu a jeho velikost. Užitečná by mohla být T2 vážená intenzita signálu při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) v protokolu T2WSI (7) hustě granulované adenomy i hypointenzní adenomy vykazovaly lepší odpověď na SSA první generace (13–16). Důkazy týkající se prediktivní role exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 pomocí imunohistochemie (IHC) byly považovány za velmi nekvalitní, protože chyběla harmonizace skóre a prospektivní validace. Ačkoliv bylo skutečně opakovaně zjištěno, že exprese receptorů SSTR2A

pozitivně koreluje nebo souvisí s biochemickou odpovědí na SSA první generace (17–20), studie analyzující prediktivní roli exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 jsou vesměs retrospektivní, uvádějí odlišné míry exprese a některé zahrnovaly pacienty, kteří dostávali SSA před operací, což by mohlo modifikovat expresi. Studií hodnotících biochemickou odpověď na pasireotid vzhledem k expresi receptorů SSTR2A a SSTR5 je málo a přinesly rozporuplné výsledky (21, 22). V naší vlastní práci se ukázala chybějící exprese SSTR2 jako negativní prediktor léčebné odpovědi na SSA první generace. V případech přítomné exprese ovšem míru odpovědi nešlo určit (23). Prospektivní studie provedená Illie s kolegy dává předchozím datům za pravdu; bohužel, žádný z parametrů nedosahuje potřebné specifity a senzitivity (24). Dalším studovaným markerem je E-cadherin. Přestože je nízká exprese E-cadherinu prediktorem špatného výsledku, nepodařilo se nám prokázat její hodnotu nezávisle na histologickém podtypu nádoru a podle našeho názoru je charakteristická pouze pro sparsely granulated adenomy, které obecně vykazují horší odpověď (23). Nicméně jiné studie tvrdí, že exprese E-cadherinu u somatotropinomů je zatím nejlepším prediktorem odpovědi na SSA (25). Dalšími studovanými parametry byly také AIP, Ki-67, kallikrein 10, DRD2, arrestin beta-1 (ARRB1), ghrelin, intron 1 ghrelin, pleiomorphic adenoma genelike 1 (PLAGL1) a Raf kinase inhibitory protein (PEBP1 nebo RKIP) a mutace v GNAS, avšak oproti výše zmíněným s nízkou senzitivitou a specificitou.

Vrátíme-li se k samotné granularitě adenomů – klinické projevy těchto různých nádorů se liší. Obecně platí, že hustě granulované somatotropní a mammosomatotropní nádory bývají spojeny s vysokými koncentracemi GH a IGF-1 a s floridní symptomatologií (2, 13, 26). V současné době je hlavní nevýhodou implementace významu výše uvedených markerů do klinické praxe překrývání hodnot těchto markerů mezi kategoriemi léčebné odpovědi, které neumožňuje definovat jasné hraniční hodnoty. Navíc je obtížné zohlednit mnoho biologických, klinických a molekulárních proměnných s malým, ale přidaným vlivem na odpověď na SSA první generace.

## Matematické analýzy a AI modely

Pomocí data mining (vytěžování dat), což je způsob matematické analýzy umožňující účinnou subklasifikaci heterogenních populací (jímž nádory produkující GH jsou), je potenciálně možné získat různé kombinace molekulárních markerů exprimovaných v somatotropinomech. Tyto markery s prediktivní hodnotou byly již dříve publikovány (např. E-cadherin, SSTR2, PEBP1, GHRL a In-1-GHRL a AIP). Nicméně se ukázalo, že jednotlivé markery nejsou dostatečně silné, aby bylo možné dosáhnout vysoce přesné a diskriminační schopnosti kategorizace odpovědi na SSA první generace u tak heterogenního onemocnění, jako je akromegalie.

Joan Gil s kolegy přišla s myšlenkou, že použitím data mining kombinací již objevených biomarkerů odpovědi na SSA a klinického fenotypu pacienta bychom dosáhli lepší stratifikace pacientů než použitím jednotlivých markerů (27). Prvním obecným zjištěním v jejich práci byla souvislost mezi odpovědí na SSA první generace a invazivními nádory. Dále byly objeveny rozdíly mezi pohlavími – zatímco u žen byl spojen s predikcí odpovědi na SSA více PEBP1, u mužů se dal považo-

vat za prediktivní faktor zase věk. Potvrdil se i význam hypointenzity signálu T2 na MRI.

Wildenberg a kol. hodnotili expresi SSTR2 jako marker odpovědi na SSA a zjistili senzitivitu 100 % a specificitu 38 % (28), což představuje lepší senzitivitu, ale horší specificitu ve srovnání s daty Puig-Dominga a kol. (60 %, resp. 75 %) (25). Tyto rozdíly mohou být způsobeny použitím různých metodik pro kvantifikaci SSTR2 (imunohistochemie, RT-qPCR), různými kritérii použitými pro kategorizaci léčebné odpovědi nebo biologickými rozdíly mezi kohortami, protože tyto nádory jsou vysoce heterogenní.

Dosud nejlepší jednotlivý marker je schopen předpovědět léčebnou odpověď s přesností nepřesahující pouhých 70 %. Ve studii Gil a kol. bylo dosaženo přesnosti nad 70 % a v některých případech se pohybovala v závislosti na algoritmu od 80 % do 100 %. Jednotlivé algoritmy jsou uvedeny přímo v publikaci (27).

## Reálná klinická praxe

Zatím žádné nové guidelines a konsenzus odborníků tyto nové algoritmy nezohledňují. Algoritmy musí být navíc validovány na velkých souborech. Je ale více než jisté, že v budoucnu budou pacienti s akromegalií se specifickými charakteristikami pravděpodobně vyžadovat specifické rozhodovací algoritmy pro výběr správného farmaka. Dosavadní přístup „pokus–omyl“ (leccdy vyžadovaný pojišťovnou) bude považován za neetický a nepraktický.

Nové biomarkery, které dosud nebyly identifikovány, by mohly mít potenciál výrazně zvýšit celkovou přesnost získaných výsledků. Tato perspektiva zdůvodňuje smysl dalšího průzkumu s využitím omických metod.

## Radioterapie u akromegalie

Pro léčbu akromegalie se využívá stereotaktická radiochirurgie, obvykle pomocí Leksellova gama nože. Radiochirurgie, pokud nelze aplikovat, potom jiné formy radioterapie, jsou většinou indikovány v případě selhání chirurgické a farmakologické terapie, nicméně v České republice je na některých pracovištích indikována již v případě pooperačního rezidua tumoru anebo u pacientů s kontraindikací chirurgického výkonu. Do nástupu efektu radioterapie je využívána kombinace s léčbou farmakologickou. Metaanalýza 13 studií s pacienty s akromegalií léčených stereotaktickou radiochirurgií pomocí gama nože odhalila pětiletou odhadovanou míru endokrinní remise (ER) 46 % (rozmezí 35–57 %) (29). Jako klíčové faktory určující výsledky léčby u pacientů s akromegalií byly identifikovány koncentrace hormonů před ozáření, použití SSA a podaná dávka záření. Studie navrhly doporučenou mezní dávku na okraj tumoru mezi 20 Gy a 25 Gy a nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v míře ER nebo době do ER pro mezní dávky jedné frakce v rozmezí 18–32 Gy. Pozoruhodné je, že přerušení aplikace SSA jeden měsíc před a během radioterapie bylo spojeno s vyšší mírou endokrinní remise, zejména u pacientů s koncentrací IGF-I pod 2,25 násobku horní hranice normy. V jiných studiích však byly zaznamenány rozporuplné výsledky, přičemž nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve výsledcích s přerušením léčby před stereotaktickou radioterapií (SRS) a během ní nebo bez přerušení (30, 31).

## Závěr

V éře precizní medicíny je velmi důležité, aby si endokrinologie stále uvědomovala význam klasifikace nádorů na základě patologického nálezu a hodnoty biomarkerů, které mohou předpovídat dostatečnou terapeutickou odpověď. U mnoha onkologických onemocnění se stalo standardem péče zajistit přesnou subklasifikaci před stanovením terapeutických postu-

pů. V případě hypofýzy se často stále setkáváme s diagnózou „adenom hypofýzy“ nebo třeba „adenom hypofýzy produkující GH“. U pacientů s akromegalií je však nejdůležitější detailní patologické a imunohistochemické vyšetření, které může nasměrovat naše další léčebné kroky. Na to, jaké budou finální algoritmy pro výběr terapie, si však ještě musíme počkat.

*Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti METD.*

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Endocrinology TLD&. Precision medicine: improving accuracy, reducing error. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1. listopad 2023;11(11):783.
2. Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(3):C1-4.
3. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):6-26.
4. 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary | *Neuro-Oncology* | Oxford Academic [Internet]. [citován 23. leden 2024]. Available from <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>
5. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(11):2109-21.
6. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical Interventions and Medical Treatments in Treatment-Naïve Patients With Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4003-14.
7. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552-61.
8. Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020;23(5):582-94.
9. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, et al. Efficacy of transphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017;39(5):387-98.
10. Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: the French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol.* 2023;S0003-4266(23)00686-8.
11. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19:235-47.
12. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):100-8.
13. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):490-8.
14. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(11):871-81.
15. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Response to Somatostatin Analogs in Acromegaly after Surgical Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4973-8.
16. Nista F, Corica G, Castelletti L, et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol.* 2021;12:677919.
17. Fougner SL, Borota OC, Berg JP, et al. The clinical response to somatostatin analogues in acromegaly correlates to the somatostatin receptor subtype 2a protein expression of the adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(3):458-65.
18. Ozkaya HM, Comunoglu N, Sayitoglu M, et al. Germline mutations of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene and somatostatin receptor 1-5 and AIP immunostaining in patients with sporadic acromegaly with poor versus good response to somatostatin analogues. *Pituitary.* 2018;21(4):335-46.
19. Gatto F, Feelders RA, Van Der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, et al. Immunoreactivity Score Using an Anti-sst2A Receptor Monoclonal Antibody Strongly Predicts the Biochemical Response to Adjuvant Treatment with Somatostatin Analogs in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E66-71.
20. Wildemberg LEA, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinoma to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest* [Internet]. leden 2013 [cited 10. 12. 2023];36(1). Available from <https://doi.org/10.3275/8305>
21. Muhammad A, Coopmans EC, Gatto F, et al. Pasireotide Responsiveness in Acromegaly Is Mainly Driven by Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):915-24.
22. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):241-50.
23. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2484-92.
24. Ilie MD, Tabarin A, Vasiljevic A, et al. Predictive Factors of Somatostatin Receptor Ligand Response in Acromegaly—A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2982-91.
25. Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):375-89.
26. Trouillas J, Sassolas G, Guigard MP, et al. Relationships between pathological diagnosis and clinical parameters in acromegaly. *Metab – Clin Exp.* 1996;45:53-6.
27. Gil J, Marques-Pamies M, Sampedro M, et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. *Sci Rep.* 28. květen 2022;12(1):8979.
28. Wildemberg LE, da Silva Camacho AH, Miranda RL, et al. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. červenec 2021;106(7):2047-56.
29. Albano L, Losa M, Barzaghi LR, Niranjan A, Siddiqui Z, Flickinger JC, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* leden 2021;13(19):4998.
30. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg.* 2007;106(5):833-8.
31. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovannelli M, et al. The Role of Stereotactic Radiotherapy in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2546-52.

# Katecholamínmi indukované kardiomyopatie u pacientov s feochromocytómom

Zora Lazúrová

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Feochromocytóm/paraganglióm (PPGL) je zriedkavý neuroendokrinný nádor z chromafinných buniek sympatikových ganglií. V 90 % prípadov je lokalizovaný v dreni nadobličiek (feochromocytóm), ak je uložený extraadrenálne (cca 10 %), ide o paraganglióm. PPGL sú nádory produkujúce katecholamíny – adrenalín a/alebo noradrenalín, v prípade extraadrenálnych foriem zriedkavo dopamín. Nadprodukcia týchto hormónov sa u väčšiny pacientov prejaví kardiovaskulárnym ochorením, najčastejšie artériovou hypertenziou. U 8 – 11 % pacientov s PPGL dochádza v dôsledku kardiotoxicity katecholamínov k poškodeniu srdca. Katecholamínmi indukované kardiomyopatie (CICMP) predstavujú závažné, až potenciálne fatálne komplikácie PPGL. Klinický obraz je variabilný, od asymptomatických pacientov až po dramatický priebeh s ťažkým srdcovým zlyháváním s pľúcnym edémom alebo kardiogénnym šokom. Existujú tri formy CICMP asociovaných s PPGL. Akútne, takotsubo-like kardiomyopatia, typická pre adrenalín produkujúce tumory, a dva chronické typy – dilatovaná kardiomyopatia a hypertrofická kardiomyopatia, typická pre nádory produkujúce noradrenalín. Včasná diagnostika a adekvátny manažment vedie u väčšiny pacientov k významnej regresii kardiálnych zmien. Kauzálna liečba spočíva v chirurgickom odstránení PPGL. Inoperabilné alebo metastatické formy PPGL majú častejšie recidívy CICMP a významne horšiu prognózu.

**Kľúčové slová:** feochromocytóm, kardiomyopatia, katecholamíny, srdcové zlyhanie.

## Catecholamine induced cardiomyopathies in patients with pheochromocytoma

Pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) is a rare neuroendocrine tumour arising from chromaffine cells of sympathetic ganglia. 90% of PPGLs are located in adrenal medulla (pheochromocytoma), the rest are extraadrenal paragangliomas. PPGLs produce catecholamines – adrenaline and/or noradrenaline, in case of extraadrenal forms, dopamine may be rarely secreted. An overproduction of these hormones usually manifests by the cardiovascular diseases, mostly with arterial hypertension. In 8-11% of patients, catecholamine excess leads to heart injury. Catecholamine-induced cardiomyopathies (CICMP) are severe, potentially fatal complications of PPGLs. Clinical manifestation may vary, from asymptomatic forms up to severe heart failure with pulmonary edema or cardiogenic shock. Three types of CICMPs associated with PPGL have been identified. Acute, takotsubo-like cardiomyopathy, typical for adrenalin producing tumours, and two types of chronic forms – dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy, the last one typical for noradrenalin-secreting PPGLs. Early diagnosis and appropriate management leads to significant improvement in most of the patients. Though recidivating forms have worse prognosis.

**Key words:** pheochromocytoma, cardiomyopathy, catecholamines, heart failure.

## Úvod

Feochromocytóm/paraganglióm (PPGL) je zriedkavý neuroendokrinný nádor z chromafinných buniek sympatikových ganglií. Vo väčšine prípadov je lokalizovaný v dreni nadobličiek (feochromocytóm), ak je uložený extraadrenálne (cca 10 %), ide o paraganglióm. Prevalencia má

stúpajúci trend, aktuálne dosahuje 8 prípadov na milión obyvateľov. Bilaterálny feochromocytóm sa vyskytuje u 10 % pacientov, predovšetkým u geneticky podmienených foriem. Posledné, tzv. „pravidlo 10 %“, sa pri PPGL týka malígneho potenciálu, t. j. približne 10 % pacientov má metastatický PPGL (1, 2). PPGL môže byť sporadický alebo hereditárny

(40 %), ako súčasť napr. MEN syndrómu, von Hippel Lindau syndrómu, neurofibromatózy, alebo v dôsledku mutácie v géne pre SDHB a SDHD (sukcinát dehydrogenáza B a D) alebo v MAX géne (3, 4).

PPGL sú nádory produkujúce katecholamíny – adrenalín a/alebo noradrenalín, v prípade extraadrenálnych foriem zriedkavo dopamín. Katecholamíny sú secernované do krvného obehu u cca 70 % pacientov, v ostatných prípadoch sa v nádore ukladajú a následne spätne degradujú (1, 2).

Klinická symptomatológia PPGL môže byť veľmi variabilná, v cca 10 % sú asymptomatické, avšak najčastejšie dominujú prejavy zo strany kardiovaskulárneho systému, predovšetkým artériová hypertenzia. Typická triáda symptómov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy, býva prítomná iba u necelej štvrtiny pacientov, a je patognomická pre tumory so sekréciou adrenalínu. Pri PPGL s produkciou noradrenalínu sa obvykle vyskytuje fixovaná hypertenzia, bez typických vegetatívnych príznakov. Paragangliómy so sekréciou dopamínu sa prejavujú skôr ortostatickou hypotenziou (2, 5).

Akútna, ako aj dlhodobá expozícia myokardu vysokým hladinám katecholamínov môže mať významný kardiotoxický efekt. Katecholamíny indukované kardiomyopatie (CICMP) sa vyskytujú u 8 – 11 % pacientov s PPGL (6). CICMP môžu predstavovať závažné, až život-ohrožujúce komplikácie PPGL. U časti pacientov srdcové zlyhávanie môže byť prvým prejavom PPGL. Subklinické poškodenie myokardu sa zistilo pri pitve u viac ako polovice pacientov s PPGL (7). Podobná prevalencia subklinických zmien na srdci v zmysle diskrétnych fibróznych jaziev, bola popisovaná u pacientov s PPGL, ktorí podstúpili MRI srdca (8).

## Katecholamíny a srdce

Katecholamíny predstavujú hormóny a neurotransmitery, ktoré sa za fyziologických okolností podieľajú na regulácii funkcie kardiovaskulárneho systému, centrálného nervového systému, endokrinných orgánov, gastrointestinálneho traktu a pod. Sú produkované dreňou nadobličiek a tiež postsynaptickými neurónmi sympatikového nervového systému (5, 9).

Efekt katecholamínov na srdce je mediovaný dvoma typmi adrenergických receptorov –  $\alpha$  a  $\beta$  receptory. Noradrenalín má afinitu predovšetkým k  $\alpha$ -receptorom.  $\alpha$ -1 receptory sú exprimované predovšetkým v cievnej stene koronárnych artérií, čím regulujú perfúziu myokardu. Majú vazokonstrikčný účinok a pri nadmernej stimulácii môžu viesť ku koronárnym vazospazmom a ischemii myokardu. V malej miere sa nachádzajú aj na povrchu komorových kardiomyocytov, kde majú pozitívny inotropný efekt a ich chronická aktivácia vedie k hypertrofii myokardu (9, 10).

$\alpha$ -2 receptory v srdci sú taktiež zodpovedné za vazokonstrikciu koronárnych artérií. Na funkciu myokardu majú však dominante inhibičný vplyv, čo vedie k poklesu kontraktility. Afinita adrenalínu k  $\alpha$ -2 receptorom je pri fyziologických koncentráciách malá, avšak pri katecholamínovej kríze u pacientov s adrenalín produkujúcim PPGL zohrávajú významnú úlohu v patogenéze CICMP (11).

Hlavným ligandom všetkých troch typov  $\beta$  adrenergických receptorov je adrenalín.  $\beta$ -1 receptory sú vysoko exprimované v predsieňovom

a komorovom myokarde a v okolí prevodového systému a celkovo tvoria až 80 % zo všetkých adrenergických receptorov srdca. Ich aktivácia vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie a vodivosti, a k zvýšeniu kontraktility myokardu. Efekt je priamo úmerný hladinám adrenalínu (9, 12).

$\beta$ -2 receptory sa v srdci nachádzajú v malom množstve, ich hlavnou úlohou je regulácia respiračného systému. K ich aktivácii dochádza už pri nízkych koncentráciách adrenalínu, keď sa prejaví ich relaxačný a negatívne inotropný efekt.

Úloha  $\beta$ -3 receptorov nie je úplne objasnená, avšak zaujímavý je ich duálny efekt na G-proteíny. Pri nízkych koncentráciách majú mierne stimulačný efekt, naopak pri výraznom excese katecholamínov, ktorý vedie k hyperaktivácii  $\beta$ -1 receptorov, majú negatívne inotropný a chronotropný efekt. Pravdepodobne slúžia ako „ochrana“ pred hyperstimuláciou sympatiku (13). Ich úloha v patogenéze CICMP však doposiaľ nebola skúmaná.

Noradrenalín-produkujúce PPGL sa manifestujú perzistentnou artériovou hypertenziou, zatiaľ čo typická triáda príznakov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy sú prejavom adrenalín-secernujúcich tumorov. Postihnutie srdca býva častejšie a závažnejšie u pacientov s PPGL s nadprodukciou adrenalínu (1, 2).

## Patogenéza CICMP u PPGL

U pacientov s PPGL v čase katecholamínovej krízy dochádza až k vyše 1000-násobnému zvýšeniu hladín katecholamínov, čo predstavuje extrémnu sympatikovú hyperaktiváciu (14). CICMP sa vyskytujú častejšie u adrenalín produkujúcich PPGL, s paroxyzmálnym charakterom sekrécie, avšak aj chronická expozícia myokardu vysokým koncentráciám adrenalínu, ako aj noradrenalínu, môže viesť k poškodeniu srdca (15).

Akútny katecholamínový excés môže viesť k alterácii funkcie myokardu v dôsledku ich priamej kardiotoxicity. Stimulácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k zvýšeným metabolickým nárokom a k hypoxii kardiomyocytov. Prísun kyslíka do srdca je naopak znížený v dôsledku hyperaktivácie  $\alpha$ -2 receptorov, ktorá spôsobuje extrémnu koronárnu vazokonstrikciu, aj na úrovni mikrocirkulácie. Perfúzia je navyše zhoršená katecholamínmi indukovanou hyperagregáciou trombocytov v cirkulácii. Kombinácia týchto mechanizmov vedie k ischemizácii, zvýšeniu oxidačného stresu, a následne k „omráčeniu myokardu“ alebo tzv. „myokardiálnemu stuningu“, ktorý býva vo väčšine prípadov reverzibilný (16, 17).

Pri vysokých hladinách katecholamínov degradačný systém katechol-O-metyltransferáz nedokáže metabolizovať extrémne množstvo katecholamínov, preto dochádza k ich oxidácii, ktorej výsledkom je tvorba aminochrómov, ktoré zvyšujú oxidačný stres a potencujú apoptózu kardiomyocytov, ktorá neskôr indukuje fibrózu a remodeláciu myokardu (18).

Chronická aktivácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k nadprodukcii  $\beta$ -arrestínu, ktorý je zodpovedný za desenzitizáciu  $\beta$ -adrenoreceptorov a tým k poklesu inotropného účinku adrenalínu (19).

Noradrenalín-produkujúce PPGL vedú k hypertrofii myokardu jednak priamo, chronickou stimuláciou  $\alpha$ -1 receptorov, ale aj nepriamo, dlhodobým tlakovým preťažením ľavej komory pri rezistentnej hypertenzii (20).

## Typy CICMP asociovaných s PPGL

Pôsobenie vysokých koncentrácií katecholamínov môže u pacientov s PPGL viesť k vzniku troch typov kardiomyopatií. Najčastejšia a najzávažnejšia je akútna forma – tzv. takotsubo-like kardiomyopatia (43 %), ktorá sa môže vyskytnúť v dvoch formách – klasická alebo atypická (invertovaná), ktorá je pre PPGL takmer patognomická. Z chronických foriem je častejšia dilatačná kardiomyopatia (39 %) a najmenej prevalentná je hypertrofická kardiomyopatia, ktorá reprezentuje cca 6 % kardiomyopatií u pacientov s PPGL (21, 22). Okrem troch hlavných typov CICMP sa u pacientov s PPGL môže v dôsledku častých predsieňových ale aj komorových porúch manifestovať tachykardiou-indukovaná kardiomyopatia. V literatúre boli opisované aj iné zriedkavé formy – ako katecholamínmi indukovaná myokarditída alebo PPGL lokalizovaný v srdci (15, 23).

### 1. Takotsubo-like CICMP

Primárna (idiopatická) takotsubo kardiomyopatia býva spôsobená vyplavením katecholamínov v dôsledku významného fyzického alebo psychického stresu, raritne aj bez identifikujúceho spúšťača. U pacientov s PPGL môže dôjsť k sekundárnej, tzv. takotsubo-like kardiomyopatii. Ide o akútnu formu CICMP, ktorá je typicky asociovaná s adrenalín-produkujúcimi nádormi. Náhle vyplavenie veľkého množstva katecholamínov vedie k omráčeniu myokardu, ktorý býva vo väčšine prípadov pri adekvátnom a včasnom manažmente plne reverzibilný. Takotsubo-like CICMP u pacientov s PPGL má svoje špecifiká v porovnaní s primárnou formou takotsubo. Obvykle má závažnejší priebeh, postihuje vyššie percento mužov a komplikácie (68 % vs. 20 %) bývajú častejšie v prípade, ak je asociovaná s PPGL. V závislosti od lokalizácie a rozsahu postihnutia ľavej komory sa takotsubo-like CICMP klasifikuje na typickú a atypickú formu (24).

Typická takotsubo-like CICMP sa vyskytuje u viac ako 70 % pacientov s primárnym takotsubo syndrómom, avšak len u 30 – 50 % pacientov s takotsubo-like CICMP, ktorá je asociovaná s PPGL. Pre tento typ je charakteristická apikálna hypokinéza, alebo tzv. apical ballooning. Ak sú postihnuté bazálne alebo stredné segmenty steny ľavej komory, hovoríme o atypickej (reverznej alebo invertovanej) forme, ktorá je považovaná za takmer patognomickú pre pacientov s PPGL. Pri primárnych formách takotsubo sa vyskytuje veľmi zriedkavo a v prípade, ak sa potvrdí nález reverznej takotsubo CICMP, je vhodné u pacienta pátrať po PPGL (24, 25).

Klinický priebeh môže byť veľmi variabilný, od asymptomatických pacientov s náhodným nálezom na echokardiografii až po dramatický priebeh s akútnym srdcovým zlyháváním. Hlavným symptómom býva bolesť na hrudníku (40 % pacientov), dyspnoe a známky ľavostranného srdcového zlyhania až pľúcneho edému sa vyskytujú u 30 % pacientov. Približne tretina pacientov progreduje až do kardiogénneho šoku. Mortalita sa pohybuje okolo 4 %, pričom je vyššia u mužov (7 %), zatiaľ čo u žien dosahuje len okolo 2 % (26).

Viac ako 90 % pacientov má zmeny na EKG, ktoré v kontexte s klinickými symptómami pripomínajú akútny koronárny syndróm. Najčastejšie nálezy na EKG sú elevácie ST segmentu (38 %), ST depresie (25 %) a inverzia T vlny (14 %) (27). Zvýšené hodnoty troponínu sú prítomné

u 71 – 95 % pacientov, avšak maximálne hodnoty bývajú nižšie ako pri infarkte myokardu a chýbajú dynamické zmeny v ich hladinách, ktoré sú typické pre akútne koronárne syndrómy (28).

Echokardiografický nález hypokinézy, akinézy alebo až dyskínézy apikálnych, mid-apikálnych, mid-ventrikulárnych, mid-bazálnych alebo bazálnych segmentov alebo globálne zníženej kinetiky ľavej komory ďalej imponuje ako vysoko suspektný z infarktu myokardu. Preto pre potvrdenie diagnózy takotsubo-like CICMP je v prvom rade potrebné vylúčiť akútny koronárny syndróm selektívnou koronarografiou. Typicky býva prítomný negatívny nález na koronárnych artériách, avšak mnohí pacienti s PPGL môžu mať aterosklerotické postihnutie, čo v niektorých prípadoch môže sťažiť stanovenie diagnózy CICMP a tým postponovať začatie adekvátnej liečby (15, 27).

Jedinou kauzálnou možnosťou liečby je adrenalektómia. Podľa analýzy Zhang et al., až u 96 % pacientov po chirurgickej resekcii PPGL došlo v priebehu dní až týždňov k úprave ejekčnej frakcie ľavej komory (28, 29). V prevencii perioperačnej katecholamínovej krízy je nutná príprava  $\alpha$ -blokátorom minimálne 7 – 14 dní. Buď neselektívnym blokátorom  $\alpha$ -receptorov – fenoxibenzamínom, alebo  $\alpha$ -1 selektívnym blokátorom – doxazosínom. Niektoré práce dokumentujú lepšiu perioperačnú stabilitu, nižšiu tepovú frekvenciu a nižšie diastolické tlaky pri použití selektívnej  $\alpha$ -1 blokády (29, 30). Neskôr však štúdia PRECIST nepreukázala rozdiely v perioperačnej hemodynamickej stabilite pacientov liečených doxazosínom vs. fenoxibenzamínom (31). Navyše dostupnosť fenoxibenzamínu je v niektorých krajinách limitovaná. Aspoň 3 – 4 dni po začatí liečby  $\alpha$ -blokátorom je indikované pridanie betablokátoru (preferenčne kardioselektívneho; neselektívny betablokátor blokádou  $\beta$ -2 receptorov môže paradoxne navodiť hypertenziu) za účelom dosiahnutia cieľovej srdcovej frekvencie 60 – 70/min. U noradrenáln produkujúcich PPGL pridanie betablokátoru nie je nevyhnutné, avšak pacienti, ktorí majú nadprodukciiu adrenalínu, liečbu vyžadujú. V terapii hypertenzie možno ďalej použiť k blokátorom adrenergických receptorov ACEI/sartány alebo blokátory kalciových kanálov. Liečba srdcového zlyhávania sa riadi hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory, sú odporúčané taktiež ACEI/sartány alebo ARNI a SGLT-2 inhibítory, avšak ich priaznivý efekt na remodeláciu myokardu u pacientov s PPGL zatiaľ nebol skúmaný (28, 29).

Akútnych, hemodynamicky nestabilných pacientov s CICMP, môžeme rozdeliť na dva fenotypy s rôznym manažmentom:

#### ■ Akútne srdcové zlyhanie s hypertenziou

V liečbe sú vhodné parenterálne nitráty, v prípade dostupnosti intravenózne fentolamín. Od aplikácie labetalolu (kombinovaného  $\alpha$ - a betablokátoru) sa v poslednom čase postupne upúšťa pre neadekvátny pomer  $\alpha$ : $\beta$  blokády. Slučkové diuretikum sa má používať v malých dávkach, keďže pacienti s PPGL sú v dôsledku dlhodobej expozície katecholamínom skôr hypovolemickí (5, 15, 25).

#### ■ Akútne srdcové zlyhanie s kardiogénnym šokom

Z farmakologických postupov je nutné začať urgentne volumexpanziu, vazopresorická podpora noradrenalínom býva efektívna u pacientov s predominantne adrenalín secerňujúcimi PPGL, avšak dlhšie trvanie liečby môže viesť k zhoršeniu CICMP. Z inotropných farmák je indikované podanie levosimendanu. Dobutamín je kontraindikovaný, pre betamime-

tické účinky môže navodiť progresiu CICMP, navyše jeho efekt môže byť obmedzený desenzitizáciou  $\beta$ -1 adrenergických receptorov u pacientov s PPGL. Ak pretrváva hemodynamická instabilita napriek farmakologickým postupom, u časti pacientov je potrebná mechanická podpora obehu – ECMO (extrakorporálna membránová oxygenácia) eventuálne LVAD (left ventricle assisted device) (15, 25). V analýze zahŕňajúcej 62 pacientov s CICMP pri PPGL, ktorí vyžadovali napojenie na ECMO, bola mortalita iba 13 %, pričom u takmer všetkých pacientov došlo k normalizácii ejekčnej frakcie nad 50 % (32). V literatúre je opísaných niekoľko kazuistik, v ktorých pre protrahovaný kardiogénny šok pri refraktérnej CICMP bola realizovaná resekcia PPGL počas ECMO (33).

## 2. Dilatačná kardiomyopatia (DKMP)

Chronická expozícia myokardu vysokým hladinám adrenalínu a/alebo noradrenalínu môže viesť k rozvoju DKMP. Progresívny pokles systolickej funkcie vzniká v dôsledku desenzitizácie  $\beta$ -adrenergických receptorov, neskôr sa pridáva aj fibrotizácia a remodelácia myokardu, ktorá je spôsobená apoptózou kardiomyocytov pre zvýšený oxidačný stres, najmä pôsobením aminochrómov (15, 25).

Spomedzi pacientov s PPGL, Zhang et al. dokumentujú častejší výskyt DKMP u pacientov s metastatickou formou PPGL, a tiež u pacientov s geneticky podmienenými PPGL (neurofibromatóza typu 1, von Hippel Lindau syndróm alebo MEN 2 syndróm), avšak nie pri SDHB mutácii (34).

Klinické prejavy srdcového zlyhávania sa dostavia po určitom latentnom kompenzovanom období. Dominujú symptómy ľavostrannej alebo obojkomorovej kardiálnej dekompenzácie, t. j. dyspnoe, iniciálne námahové, neskôr aj pokojové, edémy dolných končatín a častý je aj výskyt predsieňových alebo komorových arytmií. EKG nález môže byť fyziologický, mnohí pacienti však majú prítomné aspoň diskrétné repolarizačné zmeny alebo blok ľavého Tawarova ramienka. Hlavné diagnostické kritérium je echokardiografický nález dilatovanej ľavej komory s redukovanou ejekčnou frakciou, ktorá nie je vysvetlená ischemickou chorobou srdca alebo valvulopatiou (25).

Základom liečby je duálna  $\alpha$  a  $\beta$  blokáda a štandardná liečba srdcového zlyhávania, t. j. MRA, ACEI/sartán alebo ARNI a SGLT-2 inhibítory (25). Symptomatická liečba slučkovými diuretikami je indikovaná u pacientov so známkami kongescie. Chirurgická resekcia PPGL vedie u väčšiny pacientov do 5 mesiacov k parciálnej až úplnej regresii. Mortalita na srdcové zlyhanie u pacientov u pacientov s DKMP liečených chirurgicky bola 4 %, zatiaľ čo u pacientov liečených konzervatívne došlo k úmrtiu v 22 % prípadov (34).

## 3. Hypertrofická kardiomyopatia (HKMP)

HKMP je typická hlavne pre noradrenalin-produkujúce PPGL. Je najzriedkavejším, ale nejbenejším typom PPGL-asociovaných CICMP (15, 25).

Chronická stimulácia  $\alpha$ -1 receptorov vedie priamo k hypertrofii myokardu, navyše perzistujúca nekontrolovaná alebo rezistentná arteriálna hypertenzia spôsobuje tlakové preťaženie ľavej komory a následne koncentrickú hypertrofiu (20, 21). Klinické prejavy dominujú v dôsledku diastolickej dysfunkcie ľavej komory, spočiatku najmä pri fyzickej aktivite ako námahové dyspnoe, bolesti na hrudníku, neskôr plne rozvinuté

ľavokomorové srdcové zlyhávania až s obrazom pľúcneho edému. Závažnú komplikáciu predstavuje obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (LVOT), ktorá sa manifestuje (pre-)synkopálnymi stavmi (20, 25).

Na EKG bývajú repolarizačné zmeny, pri závažnejšej forme nález typický pre hypertrofiu ľavej komory. Echokardiografia dokumentuje zhrubnuté interventrikulárne septum a stenu ľavej komory. U pacientov s obštrukciou LVOT môže byť prítomný paradoxný pohyb predného cípu mitrálnej chlopne a zvýšený LVOT gradient (35). Ejekčná frakcia ľavej komory býva zachovaná.

V liečbe okrem základnej kombinácie  $\alpha$ - a  $\beta$ -blokátorov, na korekciu hypertenzie a srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou, sú odporúčané ACEI/sartány, MRA. Chirurgické odstránenie PPGL vedie k významnej regresii hypertrofiu, Huddle et al. a Jacob et al. opisujú prípady pacientov s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, u ktorých postoperačne došlo k regresii hypertrofiu, normalizácii pohybu predného cípu mitrálnej chlopne a k vymiznutiu obštrukcie LVOT (36, 37).

## Rizikové faktory vzniku CICMP u pacienta s PPGL

CICMP asociované s PPGL postihujú spravidla mladších jedincov (priemerný vek 46 rokov). V porovnaní s idiopatickou takotsubo kardiomyopatiou sa vyskytujú častejšie u mužov (30 % vs. 10 %) (38). Frekvencia a závažnosť katecholaminových kríz zvyšuje pravdepodobnosť vzniku CICMP, avšak nie je dokumentovaná žiadna korelácia medzi hladinami katecholamínov a závažnosťou postihnutia srdca. Predpokladá sa, že úlohu zohráva individuálna senzitivita adrenergických receptorov voči katecholamínom. Recentne publikovaná práca od Amar et al. identifikovala častejšiu prevalenciu polymorfizmu (del 322\_325) v géne pre  $\alpha$ -2c receptor u pacientov s PPGL-asociovanými CICMP. Absencia tejto mutácie mala až 95 % negatívnu prediktívnu hodnotu pre rozvoj CICMP u pacientov s PPGL (39).

Zo strany samotného PPGL podľa Zhou et al. sú rizikové faktory pre CICMP: produkcia adrenalínu, veľkosť tumoru, prítomnosť centrálnych nekróz alebo hemorágií, klinické prejavy paroxyzmálnej hypertenzie a histologicky invazívny rast (40).

Komorbidity ako hypertyreóza a hyperkortizolizmus potencujú poškodenie srdca pri PPGL, z minerálovej dysbalancie hypokalémie a hypokalcémie taktiež predisponujú pacienta s nadprodukciou katecholamínov k rozvoju CICMP (25).

Medzi exogénne faktory zvyšujúce riziko rozvoja CICMP u pacientov s PPGL patrí monoterapia betablokátorom (bez súčasnej  $\alpha$ -blokády), liečba glukokortikoidmi, niektoré anestetiká a tiež liečba opioidmi (25).

## Skríning PPGL u pacientov s kardiomyopatiami

U všetkých pacientov s PPGL by malo byť realizované echokardiografické vyšetrenie na posúdenie miery postihnutia srdca. Na druhej strane, pacienti s novozistenou takotsubo kardiomyopatiou, by mali mať realizované vyšetrenie plazmatických hladín metanefrínov, obzvlášť ak ide o atypickú, invertovanú formu (28). Indikácia na skríning PPGL u pacientov s DKMP a HKMP nie je jasne definovaná, avšak je nutné myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky aj na PPGL po vylúčení iných, frekventnejších príčin. V literatúre je publikova-

ných niekoľko kazuistík, ktoré dokumentujú prípady pacientov, kde sa po transplantácii srdca pre terminálne srdcové zlyhávanie zistila prítomnosť PPGL (25, 41). Na skrining PPGL by sa malo myslieť u pacientov so srdcovým zlyhávaním, najmä ak ide o mladší vek pacienta, rezistentnú artériovú hypertenziu, paroxyzmálnu hypertenziu sprevádzanú vegetatívnou symptomatológiou. Vyšetrenie metanefrínov by malo byť však optimálne realizované až po kompenzácii a odznení akútnej fázy, pre možnú falošnú pozitivitu pri akútnych stresových stavoch (15, 25).

## Záver

CICMP predstavujú zriedkavú, avšak veľmi závažnú až potenciálne fatálnu komplikáciu PPGL. Včasná diagnostika a adekvátny manažment vedie u väčšiny pacientov k zlepšeniu až normalizácii funkcie srdca. V prípade neliečených pacientov, resp. pacientov s inoperabilnými alebo metastatickými formami PPGL, je miera mortality vysoká, presahuje 30%. U cca 5% pacientov môže byť srdcové zlyhávanie prvým prejavom PPGL, preto je potrebné zvažovať PPGL v diferenciálnej diagnostike príčin niektorých druhov kardiomyopatií (25).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Pacak K. New biology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Practise*. 2022;28:1253-1269.
- Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations* 2019; 53(3):191-212.
- Fishbein L, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(1):135-50.
- Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. 2008 May 21 [Updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
- Eisenhofer G, Lenders JWM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma, a rediscovered catecholamine-metabolizing tumor. *Clin Chem*. 2018;64(12):1780-1781.
- Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1215-1228.
- Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL. Focal Myocarditis Associated With Pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1966; 274(20):1102-8.
- Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(20):2364-2374.
- Wu Y, Zeng L, Zhao S, et al. Ligands of Adrenergic Receptors: A Structural Point of View-Biomolecules. 2021;11(7):936.
- Brodde OE et Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. 1999;51(4):651-690.
- Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1):31-9.
- Steinberg SF. Beta1-adrenergic receptor regulation revisited; the role of the extracellular N-terminus. *Circ Res*. 2018;123(11):1199-1201.
- Dubois-Deruy E, Gelinas R, Beauloye C, et al. Beta 3 adrenoceptors protect from hypertrophic remodelling through AMP-activated protein kinase and autophagy ESC *Heart Fail*. 2020;7(3):920-932.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;18:97-111.
- Santos JR, Brofferio A, Viana B, et al. catecholamine-induced cardiomyopathy in pheochromocytoma: How to manage a rare complication in a rare disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-469.
- Haft JI, Fani K. Stress and the induction of intravascular platelet aggregation in the heart. *Circulation*. 1973;48:164-169.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine Metabolism: a Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacological Reviews*. 2004;56:331-349.
- Dhalla NS. Formation of Aminochrome Leads to Cardiac Dysfunction and Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. 2018;123:409-411.
- Tsujiimoto G, Manager WM, Hoffman BB. Desensitization of beta-adrenergic receptors by pheochromocytoma. *Endocrinology*. 1984;114:1272-1278.
- Golbasi Z, Sakalli M, Cicek D, et al. dynamic left ventricular outflow tract obstruction in a patient with pheochromocytoma. *Jpn Heart J*. 1999;40:831-835.
- Agrawal S, Shirabi J, Garg L, et al, Pheochromocytoma and stress cardiomyopathy: insight into pathogenesis. *World Journal of Cardiology*. 2017;9:255-260.
- Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses? A Systematic Analytical Review. *Medicine* 2015;94:50.
- Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2364-2374.
- Agarwal V, Kant G, Hand N, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *International Journal of Cardiology*. 2011;153(3):241-248.
- Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1204851.
- Y-Hassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of 156 published cases. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):459-467.
- Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, et al. Acute Stress Cardiomyopathy: Heart of pheochromocytoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82(3-4):201-205.
- Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in a Large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1178-92.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
- Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg*. 2002;26(8):1037-42.
- Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of alpha-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2381-91.
- Mateucci M, Kowalewski M, Fina D et al. Extracorporeal life support for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock: a systematic review. *Perfusion*. 2020;35(1\_suppl):20-28.
- Choudhary M, Chen Y, Friedman O, et al. Pheochromocytoma Crisis Presenting With ARDS Successfully Treated With ECMO-Assisted Adrenalectomy. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(5):310-314.
- Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: analysis and review of the literature. *Int J Cardiol*. 2017;249:319-23.
- Wani A, Adil A, Gardezi SAA et al. Pheochromocytoma presenting as hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA cardiol*. 2021;6(8):974-6.
- Huddle KR, Kalliatkis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest*. 1996;109(5):1394-7.
- Jacob JL, da Silveira LC, de Freitas CG, et al. Pheochromocytoma with echocardiographic features of obstructive cardiomyopathy a case report. *Angiology*. 1994;45(11):985-9.
- Wang Y, Yu X, Huang Y. Predictive factors for catecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:853878.
- Amar J, Brunel J, Cardot Bauters C, et al. Genetic biomarkers of life-threatening pheochromocytoma-induced cardiomyopathy *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(5):267-272.
- Zhou J, Xuan H, Miao Y et al. Acute cardiac complications and subclinical myocardial injuries associated with pheochromocytoma and paraganglioma. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:203.
- Dalby MC, Burke M, Radley-Smith R, et al. Pheochromocytoma presenting after cardiac transplantation for dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(7):773-5.

# Klinické manifestácie chronickej hypoparatyreózy

Roman Králik, Martin Kužma, Juraj Payer

V. interná klinika UNB a LFUK Bratislava

Hypoparatyreóza je raritné ochorenie, ktoré je v endokrinológii jedinečné najmä kvôli faktu, že ako jediné ochorenie s preukázaným hormonálnym deficitom sa štandardne nelieči hormonálnou substitúciou. Konvenčná terapia je založená na podávaní perorálnych preparátov vitamínu D a kalcia. Táto liečba je náročná, najmä čo sa týka optimalizácie dávok jednotlivých preparátov, a vyskytuje sa pri nej viacero komplikácií postihujúce takmer všetky orgánové systémy. Zjednodušene sú tieto komplikácie delené na skeletálne a neskeletálne. Ku skeletálnym patrí zmena kostnej denzity a mikroarchitektúry, spájané s možným vyšším rizikom fraktúr. Často bývajú postihnuté obličky, jednak funkčne, čo sa prejavuje progresívnym renálnym zlyhávaním, nezriedka vyúsťujúcim až do takzvaného „end-stage“ zlyhania. Štrukturálne sú obličky postihnuté predovšetkým tvorbou nefrolitiázy a nefrokalcinózy. Kardiovaskulárny systém je obzvlášť náchylný na výkyvy kalcémie, čo môže vyústiť do srdcového zlyhania alebo malígnej arytmie. Neuromuskulárne prejavy prechádzajú od parestézií až po epileptické záchvaty, či bronchospazmy a laryngospazmy. Časté bývajú poruchy zraku, kde dominuje katarakta. Pacienti s hypoparatyreózou sú náchylnejší na ťažšie infekcie vyžadujúce hospitalizáciu, najmä infekcie močového a respiračného traktu. Dokumentované sú aj početné zmeny psychického stavu, ktoré spolu s vyššie uvedenými komplikáciami znižujú celkovú kvalitu života pacientov. Pozitívnu správou je existencia rekombinantných preparátov parathormónu, ktoré sa javia ako budúcnosť liečby hypoparatyreózy. Efektivita tejto liečebnej modality je preukázaná dobrou kompenzáciou kalcémie, kalcúrie a fosfatémie. Odzrkadľuje sa však aj v jednotlivých orgánových systémoch – kosti pacientov s hypoparatyreózou sa po podaní rekombinantného parathormónu štrukturálne približujú ku kostiam zdravých pacientov, renálne funkcie sú dlhodobo stabilné a neprogredujú. Liečba rekombinantným parathormónom však nie je v súčasnosti dostupná.

**Kľúčové slová:** hypoparatyreóza, komplikácie, terapia.

## Clinical manifestations of chronic hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism is a rare disease, which is unique among endocrine diseases because of the fact, that it is the only disease with a hormonal deficit not treated with hormonal supplementation as the standard mode of therapy. Conventional therapy is based on oral calcium and vitamin D substitution. This treatment is often complicated, especially in adjusting the dosage of calcium and vitamin D supplementation and also because of the numerous complications affecting virtually every system in the human body. Generally, these complications are divided into skeletal and nonskeletal. Changes in bone mineral density and microarchitecture are the main skeletal complications, and they may lead to an increased risk of fractures. Kidney function progressively declines over the course of hypoparathyroidism, sometimes leading to end stage kidney disease. Morphological changes of the kidneys are also present in the form of nephrocalcinosis and nephrolithiasis. The cardiovascular system is especially susceptible to rapid changes in serum calcium levels, that can lead to malign arrhythmias. Paresthesias, seizures, bronchospasms or laryngospasms are associated with low calcium levels as well. The function of immune system is impaired in hypoparathyroidism, resulting in higher rate of infections in these patients, requiring hospitalisation more often compared to patients with adequate parathyroid function. Psychological changes are also well documented in hypoparathyroidism and combined with the other aforementioned complications, significantly reduce the quality of life of the patients suffering from

this disease. Recombinant parathormone treatment is a promising treatment option of hypoparathyroidism. The efficacy of this therapy is documented by its ability to stabilize serum calcium levels, calciuria and phosphatemia. Parathormone treatment also reduces the worsening of renal function and reverses changes in bone structure present in hypoparathyroidism. Unfortunately, this therapy is not readily available.

**Key words:** complications, hypoparathyroidism, therapy.

## Úvod

Hypoparatyreóza patrí k vzácnejším ochoreniam s incidenciou 5,3 – 27/100 000. Prištitné telieska prostredníctvom parathormónu (PTH) ovplyvňujú kalcio-fosfátový metabolizmus predovšetkým pôsobením na kosti a obličky. V prípade hypoparatyreózy nastáva deficit dostupného PTH, čo vedie k hypokalcémii a hyperfosfatémii – hlavným biochemickým prejavom tohto ochorenia. K ďalším biochemickým ukazovateľom radíme hypovitaminózu D, spôsobenú jeho zníženou syntézou, hyperkalciúriu a hypofosfatúriu. Pred potvrdením diagnózy by mala byť vyhodnotená hladina magnézia v krvi, pretože ako ťažká hypomagneziémia, tak aj závažná hypermagneziémia môžu vyvolať funkčnú hypoparatyreózu (1).

Etiologicky sa hypoparatyreóza delí na dve základné skupiny: chirurgická a nechirurgická. Chirurgická príčina je najčastejší dôvod nedostatku PTH, ide predovšetkým o operačné zákroky v oblasti krku, z ktorých prevažujú operácie štítnej žľazy a samotných prištitných teliesok. Nechirurgický pôvod hypoparatyreózy býva menej častý. Zaraďujeme sem DiGeorgeov syndróm, autoimunitný polyglandulárny syndróm 1. typu, autozomálne dominantnú hypokalcémiu, niektoré mitochondriálne ochorenia ako MELAS syndróm, dysplastické syndrómy kostí (Kenny-Caffey syndróm) a iné raritné geneticky podmienené syndrómy (2, 3, 4). Hypoparatyreóza môže vzniknúť aj z infiltrácie prištitných teliesok meďou alebo železom pri hemochromatóze a Wilsonovej chorobe, prípadne z dôvodu externej radiácie, alebo pri autoimunitnej forme tohto ochorenia (5).

## Parathormón za fyziologických podmienok

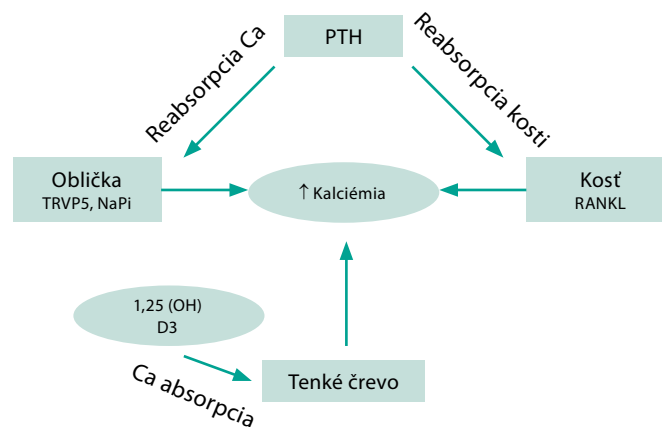
Sekrécia PTH prištitnými telieskami je ovplyvnená predovšetkým hladinou ionizovaného kalcia v sére. Signálom na zvýšenie sekrécie PTH je pokles absolútnej hladiny sérového vápnika ale aj miera jej poklesu – náhly pokles kalciémie vyvolá rapidnejšiu sekréciu PTH. Tento mechanizmus chráni ľudský organizmus pred náhlym poklesom kalciémie. Následkom zvýšenej hladiny PTH v krvi je vzostup kalciémie. PTH pôsobí na viaceré systémy, ktoré v krátkosti zhrnieme v nasledujúcom texte (6).

Pôsobením na obličku PTH zvyšuje reabsorbciu kalcia hlavne v oblasti distálneho nefrónu, priamo naviazaním sa na aktívny transportér TRPV5, kaldibin-D28K a sodíkovno-kalciový transportér NCX1, ale aj nepriamo, cestou zvýšenej syntézy 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Syntéza 1,25(OH)<sub>2</sub>D prebieha na základe indukcie transkripcie génu 1 $\alpha$ hydroxylázy. Exkréciu fosfátu do moču zabezpečuje PTH v proximálnom aj distálnom tubule, efekt v proximálnom tubule je však výraznejší. Vylučovanie fosfátu prebieha po naviazaní PTH na sodík-fosfátové kotransportéry (NaPi). Zvyšovaním hladiny 1,25(OH)<sub>2</sub>D pôsobí PTH aj na zažívací trakt, kde podporuje vstrebávanie vápnika tenkým črevom (6, 7, 8).

Efekt PTH na kosť je komplexný, prebieha ovplyvnením viacerých typov buniek priamo aj nepriamo. Formáciu novej kostnej hmoty PTH vyvoláva prostredníctvom osteoblastov. Pôsobením na prekurzorové mezenchymálne bunky zvyšuje ich diferenciaciu na osteoblasty. Okrem zvyšovania počtu osteoblastov iniciuje zväčšovanie ich povrchu a zvyšuje ich osteogénnu aktivitu autokrinne aj parakrinne. V osteoblastoch zvyšuje produkciu rastových faktorov ako fibroblastový rastový faktor 2 (FGF2), či inzulinu podobný rastový faktor 1 (IGF1) a znižuje v nich tvorbu proteínov ako sklerostín. Touto aktivitou celkovo potencuje anabolickú aktivitu osteoblastov. Resorpcia kosti je sprostredkovaná osteoklastami, tie však nemajú receptor pre PTH. Ich aktivitu PTH ovplyvňuje opäť cez prekurzorové bunky osteoblastov aj cez samotné osteocyty. PTH v nich zvyšuje tvorbu proteínov ako makrofágové kolónie stimulujúci faktor (M-CSF) a RANKL (z angl. receptor activator of nuclear factor kappa beta), ktoré sú esenciálne v osteoklastogéneze – sprostredkujú maturáciu osteoklastov z ich prekurzorov (6).

Hypoparatyreóza je definovaná ako deficit parathormónu, spojený s hypokalcémiou, hyperfosfatémiou a hyperkalciúriu. V nasledujúcom texte v skratke zhrnieme konvenčnú liečbu hypoparatyreózy, predovšetkým sa budeme venovať jej komplikáciám.

**Obr. 1.** Zjednodušený model pôsobenia parathormónu v organizme



## Terapia hypoparatyreózy

Štandardná liečba hypoparatyreózy je založená na perorálnej substitúcii kalcia a vitamínu D. Kalcium substituujeme pomocou perorálnych solí vápnika – calcium carbonicum alebo calcium citricum. Množstvo denne podávaného kalcia by nemalo presiahnuť 2,5 g a podáva sa rozdelené do viacerých dávok za deň. Vyššie dávky zvyšujú riziko vzniku nefrolitiázy. Analógy vitamínu D sú nevyhnutnou súčasťou terapie hypoparatyreózy, k dispozícii sú preparáty alfa-kalcidiolu a kalcitriolu. Alfa-kalcidiol sa podáva v dávke 0,5 – 3  $\mu$ g/deň, dávka kalcitriolu sa pohybuje v rozmedzí 0,25 – 1,5  $\mu$ g/deň. Pri preukázanom nedostatku magnézia musí byť substituovaný aj horčík, pretože v týchto prípadoch

býva hypokalciémia rezistentná na substitúciu samotným vápnikom a vitamínom D. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže znížiť dávku podávaných analógov vitamínu D (9, 10).

Primárnym cieľom je udržanie ustálených hladín kalciémie na dolnej hranici normy. Súčasne by sme sa mali vyhnúť epizodám hyperkalciémie a minimalizovať klinické prejavy hypokalciémie. Zároveň sa počas terapie musí monitorovať kalciúria, ktorá by nemala presiahnuť 7,5 mmol/24 h u mužov a 6,5 mmol/24 h u žien. Ďalej je nevyhnutné monitorovať renálnu funkciu pacienta, ktorej glomerulárna filtrácia by nemala klesať pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pravidelne pátrať po prítomnosti nefrolitiázy, nefrokalcinózy, či ektopických kalcifikáciách. Počas terapie hypoparatyreózy sa snažíme udržať fosfatémiu vo fyziologickom rozmedzí, kalciofosfátový súčin pod 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> a hladinu vitamínu D nad 50 nmol/l. Frekvencia sledovania pacientov s hypoparatyreózou je individuálna. V úvode liečby sa do stabilizácie kalciémií pacienti kontrolujú aspoň každé dva týždne, po stabilizácii 1x mesačne, následne každých 6 mesiacov. Špeciálne prípady, ako tehotné pacientky, vyžadujú kontrolu každé 2 – 3 týždne počas celej gravidity. Dodržať všetky vyššie uvedené parametre je náročné, vzhľadom na často nutné vysoké dávky kalcia a ako aj bude uvedené v nasledujúcich odstavcoch tohto textu, veľká časť pacientov s hypoparatyreózou napriek pravidelnému monitoringu trpí nejakou formou komplikácií na konvenčnej terapii hypoparatyreózy (9, 10).

Komplikácie hypoparatyreózy sa zjednodušene delia na skeletálne a neskeletálne.

### Skeletálne komplikácie hypoparatyreózy

PTH vplýva na remodeláciu kostí, kostnú minerálnu hustotu (BMD) a mikroarchitektúru, čo môže viesť k zvýšenej náchylnosti k fraktúram (11). Uvedené zmeny sa objavujú napriek štandardnej substitúcii vitamínom D, no môžu byť reverzibilné pri podávaní rekombinantného PTH (12).

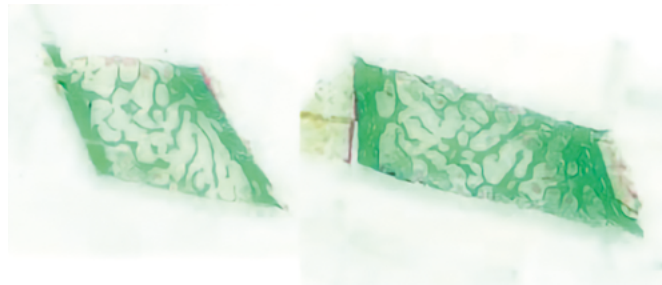
### Remodelácia a mikroarchitektúra kosti

Náhrada zrelej kosti de novo formovanou kostou, čiže remodelácia kostí, vyžaduje adekvátne hladiny PTH, ktoré však pri hypoparatyreóze dosiahnuť nevieme. Znížený kostný obrat môžeme preukázať viacerými spôsobmi. K biochemickým parametrom formácie kostí patria prokolagénový typ 1 amino propetid (P1NP), pre kosť špecifická alkalická fosfatáza (BAP) a osteokalcín. Kostnú resorpciu vieme posúdiť pomocou tartrát rezistentnej fosfatázy 5b (TRAP-5b) a hladiny C-telopeptidu. Všetky tieto parametre kostnej remodelácie sú u pacientov s hypoparatyreózou buď znížené, alebo na dolnej hranici normy (12). Predpokladá sa, že je to aj dôsledok zníženia hladiny cirkulujúcich osteogénnych prekurzorových buniek a zvýšených hladín cirkulujúceho sklerostínu. Pacienti s hypoparatyreózou mali pomocou prietokovej cytometrie preukázanú zníženú hladinu týchto prekurzorových buniek a podanie parathormónu viedlo k zvýšeniu ich počtu (13). Sklerostín je jedným z produktov osteocytov inhibujúci ich osteoanabolickú aktivitu, ako bolo uvedené vyššie. Mutácie v géne kódujúceho tento proteín vedúce k jeho zvýšenej hladine vyvolávajú zmeny v kostnej štruktúre prejavujúce sa ich zvýšenou denzitou stanovenou pomocou dvojfotónovej

absorpciometrie (DXA, z angl. dual x ray absorptiometry), ich kvalita je však nezmenená (14). Bolo preukázané, že PTH deficientní pacienti majú koncentráciu sklerostínu vyššiu, naopak pacienti s hypoparatyreózou po podaní PTH vykazujú nižšie hladiny sklerostínu (14).

Najpresnejší pohľad na kostný obrat a štruktúru kosti prináša histomorfometrické vyšetrenie kosti analýzou biopsie lopaty iliackých kostí, ktoré sa považuje za zlatý štandard. Pacienti s hypoparatyreózou majú výrazne zníženú hrúbku osteoidu a redukovaný povrch osteoidu vo všetkých vrstvách kosti. Taktiež bola preukázaná znížená miera mineralizácie všetkých kostných vrstiev. Medzi ďalšie štrukturálne zmeny patrí zväčšenie objemu trabekulárnej kosti na podklade zväčšenia šírky trabekúl, celkový počet trabekúl a priestor medzi jednotlivými trabekulami je rovnaký ako u bežnej populácie (12). S týmto nálezom koreluje aj nález na mikro CT s vysokým rozlíšením ( $\mu$ CT). Okrem vyššie uvedenej zvýšenej objemu a šírky trabekulárnej kosti,  $\mu$ CT popisuje aj zrnitosť spojení medzi jednotlivými trabekulami (15). Tetracyklínom podmienená miera remodelácie kosti je rovnako signifikantne znížená vo všetkých vrstvách kosti, najviac postihnutá býva opäť trabekulárna vrstva (16, 17). Zmeny v kortikálnej kosti zahŕňali rozšírenie tejto vrstvy a redukciu jej porozity, ale neboli štatisticky signifikantne významné (12). Na základe týchto náleзов môžeme predpokladať, že kosti pacientov s hypoparatyreózou by mohli byť pevnejšie ako v zdravej populácii. Na druhej strane tieto zmeny môžu negatívne ovplyvniť odolnosť kosti pre jej zníženú elasticitu, ktorá je dôležitá pri reverzibilnej deformácii kosti pod záťažou (15).

**Obz. 2.** Histomorfometrický nález kosti pacienta s hypoparatyreózou (vpravo) a zdravého pacienta (vľavo). Pozorovateľná je hrubšia kortikálna kosť u pacienta s hypoparatyreózou. Upravené podľa (16)



### Kostná minerálna denzita

BMD stanovená pomocou DXA bola u pacientov zvýšená v porovnaní s bežnou populáciou (16, 18). Pacienti s hypoparatyreózou dosahovali v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru vyššie hodnoty BMD v porovnaní s bežnou populáciou. Zvýšená BMD býva pri oboch hlavných príčinách hypoparatyreózy (11). Príčinou týchto pozorovaní je vyššie spomínaná znížená remodelácia kosti a zmeny trabekulárnej kosti – predovšetkým zväčšenie jej objemu, čo sa potvrdilo pri histomorfometrickom vyšetrení spomínanom vyššie. Keďže lumbálne stavce a proximálny femur sú bohaté na trabekulárnu kosť, tieto zmeny sú najviac viditeľné práve v týchto miestach.

Periférna kvantitatívna počítačová tomografia (HRpQCT) je ďalším neinvasívnym vyšetrením, na ktorom bolo možno pozorovať zmeny v kostnej hustote u pacientov s deficitom PTH. HRpQCT dokáže zobrazovať mikroarchitektoniku kosti bez nutnosti biopsie. Chen a kolektív

sa zamerali na vyšetrenie kostnej denzity v oblasti distálneho rádia práve touto metódou, kde porovnávali zdravých probandov ( $p = 100$ ) s pacientami s hypo ( $p = 9$ ) a hyperparatyreózou ( $p = 36$ ) (19). Najvyššiu kostnú denzitu dosahovali pacienti s hypoparatyreózou, najnižšia bola u hyperparatyreózných jedincov. V týchto oblastiach pozorovali zhrubnutie a zväčšenie trabekulárnej kosti, čo koreluje s histomorfometrickými vyšetreniami. Podobné výsledky získali aj iné štúdie využívajúce HRpQCT (20). Kortikálna kosť pacientov s hypoparatyreózou bola hrubšia v porovnaní s kontrolnou vzorkou pacientov, rovnako aj v porovnaní s pacientami s hyperparatyreózou (19, 20).

### Riziko vzniku fraktúr

Rizikom fraktúr pri hypoparatyreóze sa zaoberalo viacero štúdií. Rozsiahla dánska štúdia národného registra s 35-ročnými údajmi identifikovala 180 pacientov s nechirurgickou hypoparatyreózou. U týchto pacientov bolo preukázané 1,93-násobne zvýšené riziko fraktúry horných končatín, čo pravdepodobne súviselo s častejšími pádmi pre kataraktu a epileptické záchvaty, ktorými pacienti s hypoparatyreózou často trpia (21). Ďalšia dánska štúdia s pacientmi s chirurgickou hypoparatyreózou vyššie riziko fraktúr nepreukázala (22). Štúdia talianskych autorov zameraná na analýzu vertebrálnych fraktúr u postmenopauzálnych žien s postoperačnou hypoparatyreózou (23) zaznamenala významne vyššie riziko a výskyt vertebrálnych fraktúr v porovnaní s pacientkami s intaktnou funkciou PTH. Uvedená štúdia poukazuje na fakt, že samotné meranie BMD DXA nepostačuje na zhodnotenie rizika fraktúry, keďže hodnoty BMD bývajú skôr zvýšené. Rozsiahla metaanalýza obsahujúca celkovo takmer 1 500 pacientov s rôznymi príčinami hypoparatyreózy (24) zistila, že riziko akejkoľvek fraktúry pacientov s hypoparatyreózou nie je zvýšené. Naproti tomu, riziko vertebrálnych fraktúr je takmer 2-násobne vyššie ako u bežnej populácie, ale iba u pacientov s nechirurgickou etiológiou hypoparatyreózy. Rozdiel medzi dvoma základnými príčinami hypoparatyreózy je zrejme dĺžka trvania ochorenia. Samotná príčina zvýšeného rizika fraktúr nie je objasnená, možným dôvodom sa zdá byť vyššie zmienená znížená kostná remodelácia a zmena mikroarchitektoniky kosti. Tieto úvahy podporuje štúdia zameraná na hodnotenie odolnosti a pevnosti kosti pomocou in vivo mikroindentácie kosti (25), kde autori pozorovali u pacientov s hypoparatyreózou napriek zvýšenej BMD, väčšiu náchylnosť kosti k mikrotrhlinám a zníženú reparačnú schopnosť. Podanie rekombinantného PTH viedlo k zlepšeniu týchto kostných vlastností (25). Trabekulárne kostné skóre (TBS) sa javí ako dobrý prediktor rizika fraktúr u pacientov s hypoparatyreózou, predovšetkým v porovnaní s BMD. Štúdie skúmajúce túto metodiku zistili, že napriek vyšším/normálnym hodnotám BMD pacienti mávali nižšie hodnoty TBS a vyššie riziko fraktúr. Predovšetkým išlo o starších pacientov, prípadne pacientov, ktorí mali s hypoparatyreózou aj diabetes mellitus 2. typu či chronickú chorobu obličiek (CKD) (26).

### Rekombinantný parathormón a kosť

Rozsiahly vplyv deficitu PTH na kosť bol opísaný vyššie. Môžeme predpokladať, že substitúcia rekombinantného PTH (rPTH) by mala viesť k úprave týchto zmien. Pri testovaní efektu rPTH sa niektoré štúdie zamerali práve na tieto zmeny. Terapia rPTH viedla k zvýšeniu

markerov kostnej rekombinácie, a to hneď niekoľkonásobne, v porovnaní s hodnotami pred terapiou, predovšetkým na začiatku liečby a postupne dosiahli hodnoty pozorované u euparatyroidných pacientov (12). Po podaní rPTH pozorovať aj úpravu BMD na DXA k hodnotám porovnateľným s bežnou populáciou (12). Mikroarchitektonika kostí takto liečených pacientov rovnako vykazuje zmeny, ktoré sa približujú k nálezom pozorovaných u zdravej populácie, čo bolo potvrdené ako HRpQCT, tak aj histomorfometrickým vyšetrením (12, 27).

### Neskeletálne dôsledky

Samotná hypoparatyreóza ale aj jej konzervatívna terapia môžu viesť k viacerým systémovým komplikáciám. Najčastejšie postihnuté bývajú neuromuskulárny, kardiovaskulárny, imunitný systém, obličky, zrak a v neposlednom rade aj psychické zdravie a celková kvalita života.

### Renálne dôsledky

#### Kalcifikácie

Hyperkalcúria v spojení s hypoparatyreózou už bola v tomto texte spomínaná, ale aj samotná konvenčná liečba vápnikom a preparátmi vitamínu D vedú k zvýšeným odpadom kalcia v moči. Nadmerná kalcúria býva príčinou vzniku nefrolitiázy, prípadne nefrokalcinózy, ktoré môžu byť klinicky nemé, ale môžu vyvolávať renálne koliky, či iné prejavy obštrukcie urotraktu (28).

Výskyt nefrolitiázy u pacientov s chronickou hypoparatyreózou je rôzny, v dostupnej literatúre sú údaje o incidencii až k 35,5 % (29). Miera výskytu závisela od metódy použitej v konkrétnej štúdií. Najvyšší výskyt nefrolitiázy bol u pacientov uvádzajúcich túto informáciu v dotazníkoch (29), o niečo nižšia na základe ultrasonografického vyšetrenia (30 %), no stále signifikantne vyššia ako v zdravej populácii (30). Pacienti s chirurgickou etiológiou hypoparatyreózy majú vyššie riziko vzniku nefrolitiázy ako pacienti s nechirurgickou príčinou (31, 32). Presná príčina tohto pozorovania nebola identifikovaná. Miera výskytu nefrokalcinózy je približne rovnaká ako nefrolitiázy, súčasný výskyt oboch komplikácií je podobný ako u izolovanej nefrolitiázy a kalcinózy (28). Jednoznačná korelácia medzi vznikom nefrolitiáz/kalcinóz a 24-hodinovou kalcúriou a sérovým kalcium však nebola preukázaná (30), čiže zrejme ide o multifaktoriálny proces podieľajúci sa na tomto prejave hypoparatyreózy.

### Chronická choroba obličiek

Rizikom vzniku, alebo progresie chronickej obličkovej choroby (CKD), sa zaoberalo viacero štúdií (30, 31, 32, 33), vrátane recentnej rozsiahlej štúdie v USA, zahŕňajúcej takmer 9 000 pacientov s hypoparatyreózou (34). Išlo o pacientov na konvenčnej liečbe tohto ochorenia. Výsledky jednoznačne poukázali na fakt, že pacienti s hypoparatyreózou sú náchylnejší na renálne poškodenie ako pacienti bez tohto ochorenia. Pacienti s hypoparatyreózou mali signifikantne vyššie riziko vzniku CKD G3 podľa KDIGO a vyššie, rovnako mali výrazne vyššie riziko progresie známej CKD do vyššieho stupňa v porovnaní s bežnou populáciou. Miera vzniku „end-stage“ renálneho zlyhávania bola taktiež podstatne vyššia ako u pacientov bez hypoparatyreózy. Pokles glomerulárnej filtrácie u pacientov s hypoparatyreózou nastáva rýchlejšie než u pacientov

s intaktnou funkciou prištítnych teliesok. Presný mechanizmus vzniku CKD u týchto pacientov zatiaľ nie je známy. Konvenčná liečba síce skoriguje hladinu kalcia v krvi, ale nenahrádza fosfatúrický a kalcio-resorpčný efekt parathormónu v obličkách a ani nezaistuje dlhodobu vyrovnanú kalcémiu/úriu či fosfatémiu/úriu, ktorú zabezpečuje adekvátna hladina parathormónu (34). Niektoré štúdie dávajú do súvisu s CKD a hypoparatyreózou vyššie hodnoty kalcium fosfátového súčinu (35) a vyššie hladiny kalcémie vyvolané bežnou terapiou (36, 37).

### Rekombinantný parathormón a obličky

Podávaním rPTH počas 60 mesiacov sa dosiahla normalizácia kalcémie aj bez nutnosti užívania konvenčnej terapie, prípadne s jej výraznou redukciou. Kalcúria podstatne klesla v porovnaní s hodnotami pred začiatkom terapie. Spolu s úpravou kalcémie a kalcúrie sa upravila aj fosfatémia a klesla úroveň kalcium fosfátového súčinu. Počas 60-mesačného obdobia bola stabilizovaná aj hodnota kreatinínu a glomerulárnej filtrácie, nenastalo zhoršenie renálnej funkcie (27).

### Kardiovaskulárne dôsledky

Primeraná hladina vápnika je nevyhnutná k zachovaniu správnej funkcie srdcovo-cievneho systému. Akútna ako aj chronická hypokalcémia, hlavné prejavy hypoparatyreózy, majú nepriaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém. Tento negatívny efekt sa prejavuje viacerými formami, kam radíme hypotenziu, bradykardiu, zníženú kontraktilitu myokardu, predĺženie QT intervalu, čo môže vyústiť až do život ohrozujúcich ventrikulárnych tachykardií (38). Existujú aj prípady reštitúcie kongestívneho srdcového zlyhávania po úprave kalcémie u pacientov s hypoparatyreózou (39). Vzhľadom na vyššie uvedené údaje možno predpokladať vyššie riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia u pacientov s nedostatočnou sekréciou parathormónu, túto hypotézu potvrdzujú viaceré štúdie (35, 37, 40). Niektoré uvádzajú až 3,7-násobne vyššie riziko ochorenia kardiovaskulárneho systému oproti bežnej populácii (35). Výraznejšie sú ohrození pacienti s nechirurgickou príčinou tohto ochorenia, ako aj s dlhším trvaním hypoparatyreózy (35, 37, 40). Čím býva hladina kalcémie nižšia, tým stúpa riziko kardiovaskulárneho ochorenia, ale napríklad časté epizódy (4 a viac) hyperkalcémie sprevádzajúce konvenčnú liečbu hypoparatyreózy, tiež toto riziko zvyšujú (35). Zaujímavosťou je, že pacienti s chirurgickou príčinou hypoparatyreózy týmto rizikom nie sú zťažení (22, 37). Samotná suplementácia kalcia zvyšuje riziko vzniku kalcifikácií ciev (41, 42), pri hypoparatyreóze býva dávka užívaného kalcia často vysoká, preto možno predpokladať, že tieto kalcifikácie vznikajú vo vyššej miere aj pri hypoparatyreóze. Tento fakt podmieňuje aj častý výskyt chronickej renálnej insuficiencie, ktorá je tiež rizikový faktor cievnych kalcifikácií. Jedna štúdia poukazuje na vyšší výskyt koronárnych kalcifikácií aj kalcifikácií ostatných ciev pri sporadickej idiopatickej hypoparatyreóze. Do súvisu dávajú hypokalcémiu, prechodnú hyperkalcémiu pri perorálnej suplementácii kalcium a hyperfosfatémiu (43).

### Neuromuskulárne dôsledky

Dráždivosť nervového systému je v podstatnej miere závislá od stabilnej koncentrácie kalcia v sére. Výkyvy sérovej kalcémie smerom

k hypo aj hyperkalcémii sa prejavujú zmenami excitability neurónov. Podstatná je aj rýchlosť a hĺbka alterácií hladín vápnika – pomalšie zmeny majú miernejšie klinické prejavy, akútne zmeny môžu vyvolať život ohrozujúci stav (37). Medzi neuromuskulárne prejavy radíme parestézie, svalové kŕče, kontrakcie, pozitívny Chvostekov a Trousseauov príznak, spazmus hlasiviek, bronchospazmus a laryngospazmus (11). Opísané boli aj epileptické záchvaty, ktoré sa častejšie objavujú pri nechirurgickej hypoparatyreóze (21). Kalcifikácie v oblasti bazálnych ganglií sa u týchto pacientov vyskytujú častejšie, než u bežnej populácie, prevažujú pri nechirurgickej príčine hypoparatyreózy, presný mechanizmus vzniku a dosah na funkciu mozgu momentálne nie je jasný (44).

### Infekcie

Hospitalizácie kvôli infekčným ochoreniam sú častejšie u pacientov s hypoparatyreózou bez ohľadu na etiológiu. Riziko hospitalizácie kvôli respiračnej infekcii, či infekcii močového traktu je 3-krát, respektíve takmer 4-krát vyššie, než u bežnej populácie (22, 32). Presný mechanizmus príčiny častejších infekcií sa však zatiaľ nepodarilo identifikovať. Uvažuje sa o poruche signalizácie podmienenou iónmi vápnika pri aktivácii imunitného systému, ako aj o neadekvátnej signalizácii cez PTH receptor, ktorý je exprimovaný na viacerých bunkách imunitného systému (45, 46). Pacienti s nedostatkom parathormónu majú aj nižšie množstvá monocytov, T lymfocytov a NK buniek v porovnaní s kontrolnou populáciou (46).

### Zrakové dôsledky

Katarakta patrí k dobre známym komplikáciám hypoparatyreózy, riziko jej vzniku je takmer 2,5-násobné oproti bežnej populácii, s miernou prevahou pri nechirurgickej hypoparatyreóze (32, 37, 40). Títo pacienti podstupovali operáciu katarakty v skoršom veku oproti kontrolnej vzorke. Napriek vyššiemu riziku vzniku tejto komplikácie, je podozrenie, že katarakta zostáva poddiagnostikovaná predovšetkým u tých pacientov, u ktorých neprebíha jej aktívny skrining (11).

### Psychické zmeny

Pacienti s hypoparatyreózou opisujú široké spektrum psychických zmien, ktoré sú zdokumentované vo viacerých štúdiách (47, 48, 49). Monitorovanie týchto ťažkostí je zabezpečené formou dotazníkov, z ktorých sa využívajú predovšetkým dva typy: SF-36 (nešpecifický pre hypoparatyreózu) a HPES-Impact (priamo zameraný na pacientov s hypoparatyreózou). Najčastejšie boli uvádzané ťažkosti charakteru anxiety, depresii, bipolárnych zmien, zhoršené kognitívne funkcie, frustrácia, zhoršená pamäť, zvýšená fyzická únava, neschopnosť viesť konverzáciu, či poruchy koncentrácie (47, 48).

### Záver

Hypoparatyreóza je jediným endokrinným ochorením s preukázaným hormonálnym deficitom, ktoré sa štandardne nelieči hormonálnou substitúciou, ale suplementáciou vitamínu D a vápnikom. Terapia týmito preparátmi býva často náročná a komplikovaná a nesie so sebou aj množstvo nežiaducich účinkov, či už skeletálnych, alebo neskeletálnych. Patria sem štrukturálne zmeny orgánov, ako je zhrubnutie trabekulárnej

kosti, zvýšenie kostnej denzity, či tvorba nefrolitiázy/kalcinózy, alebo kalcifikácií bazálnych ganglií. Preukázané sú aj funkčné zmeny orgánov, kam patrí progresia renálneho zlyhávania, srdcové zlyhávanie, vznik arytmií, zmeny dráždivosti neurónov, epileptické záchvaty, či častejšie infekcie. Sľubné výsledky boli preukázané pri substitučnej terapii

rekombinantným parathormónom – sérové hladiny kalcémie boli stabilnejšie, klesala kalcúria aj fosfatémia či hladina kalcium-fosfátového súčinu, taktiež sa stabilizovala renálna funkcia u týchto pacientov a normalizovala sa štruktúra kostí (50, 51). Uvedená liečba však momentálne nie je dostupná.

**PROHLÁŠENIE AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):797-808.
- Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(3):R127-R142.
- El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):4-12.
- Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017:1.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4):391-403.
- Melmed S, Auchus J, Goldfine A, et al. Parathyroid hormone, Williams Textbook of Endocrinology 14th ed. Elsevier; 2019 ISBN: 978-0-323-55596-8.
- Kužma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res.* 2021 doi: 10.33549/physiolres.934779.
- Meiheng Sun, et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Preomics/Metabolomics-Based Research. *Front. Cell Dev. Biol.*, 10 September 2020 Sec. Molecular and Cellular Pathology Volume 8 – 2020.
- Kršek M, et al. Doporučený postup české endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparatyreózy a hypoparatyreózy. *Vnitř Lék.* 2021;67(Suppl. A).
- Lazúrová I, Payer J, et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii. II. Vydanie. Viena: Košice(2014) ISBN: 978-80-8126-089-6.
- Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022. doi: 10.20945/2359-3997000000553.
- Rubin MR, Bone Mishaela R. Rubin. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism, *Bone*, 2019;120:548-555, ISSN 8756-3282.
- Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, et al. Parathyroid Hormone Stimulates Circulating Osteogenic Cells in Hypoparathyroidism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011;96:176-186, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2682>.
- Aline G, Rubin MR, et al. Circulating Sclerostin in Disorders of Parathyroid Gland Function, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96: 3804-3810, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0566>.
- Rubin MR, Dempster DW, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism, *Bone*. 2010;46:190-195, ISSN 8756-3282
- Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018-2024.
- Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, et al. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone*. 1996;18:103-108.
- Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, Sjöden G. (1993). Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(6), 1617-1621. doi:10.1210/jcem.76.6.8501170.
- Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4655-8.
- Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31(2):308-316.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2504-2510.
- Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1303-1311.
- Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(11):2145-2153
- Starr JR, Tabacco G, Majeed R, Omeragic B, Bandeira L, Rubin MR. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int.* 2020;31(2):327-333.
- Sakane EN, Camargo VC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score (TBS) in Postsurgical Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. doi:10.1210/jc.2019-00698
- Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5136-5147. doi: 10.1210/jc.2019-01010.
- Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review : Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):297-316. doi: 10.1007/s11154-020-09613-1.
- Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014;20(7):671-679.
- Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Investig.* 2018;41(10):1221-1226.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-2285
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744.
- Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):532-6.
- Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, et al. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021 Apr;38(4):1876-1888. doi: 10.1007/s12325-021-01658-1.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:822-831.
- Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4507-4514.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol.* 2019;90:285-292.
- Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):759-770.
- Saini N, Mishra S, Banerjee S, Rajput R. Hypocalcemic cardiomyopathy: a rare presenting manifestation of hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2019;12.
- Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020.
- Anderson JJ, Klemmer PJ. Risk of high dietary calcium for arterial calcification in older adults. *Nutrients.* 2013 Sep 30;5(10):3964-74. doi: 10.3390/nu5103964.
- Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis.* 2020 Mar;296:68-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008.

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

# Výsledky dotazníkového šetření „Diagnostika a léčba pacientů se srdečním selháním v klinické praxi“

Filip Málek<sup>1</sup>, Aleš Linhart<sup>2</sup>, Radek Pudil<sup>3</sup>, Jiří Veselý<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN v Praze

<sup>3</sup>I. interní kardiologická klinika, LF UK v Hradci Králové

<sup>4</sup>Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

<sup>5</sup>Kardiologická ambulance Edumed s. r. o., Broumov

Dotazníkové šetření v ordinacích ambulantních specialistů se zaměřilo na otázky týkající se diagnostiky a léčby srdečního selhání. Zvláštní pozornost byla věnována přítomnosti symptomů u pacientů, u kterých dosud nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání. Dotazníkové šetření ukázalo rezervy v léčbě srdečního selhání. Dále ukázalo, že existuje významná skupina nemocných, kteří mají symptomy, ale nemají stanovenou diagnózu srdečního selhání, a to i přesto, že je u některých z nich přítomno zvýšení koncentrace NT-proBNP.

**Klíčová slova:** dotazníkové šetření, srdeční selhání, diagnóza, symptomy.

## The results of a survey: “Diagnosis and treatment of heart failure in the clinical practice”

The survey from outpatients secondary care clinics was focused on questions related to diagnostics and treatment of heart failure. A special attention was paid to the presence of symptoms of patients not yet diagnosed with heart failure. The survey showed reserves in the heart failure treatment. It has been further shown, that the important proportion of patients have symptoms but are not properly diagnosed with heart failure, despite having elevated NT-proBNP levels.

**Key words:** survey, heart failure, diagnosis, symptoms.

## Úvod

Implementace nových léčebných postupů do klinické praxe je v případě terapie srdečního selhání klíčová. Přes pokroky v diagnostice a léčbě syndromu chronického srdečního selhání zůstává prognóza tohoto onemocnění závažná. Srdeční selhání má progresivní charakter, nicméně díky novým metodám jsme schopni průběh tohoto onemocnění modifikovat, například snížením rizika hospitalizace pro akutní dekompenzaci. V léčbě srdečního selhání je kladen důraz na včasné zahájení optimální léčby, která prokazatelně snižuje riziko komplikací a reálně prodlužuje naději nemocných na dožití. Od posledního vydání Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání

Evropské kardiologické společnosti 2021 byla publikována celá řada klinických studií, které svými pozitivními výsledky významně mění a rozšiřují indikace pro některé lékové skupiny, případně ovlivňují léčebné postupy (1). Nové poznatky jsou zahrnuty v „2023 Aktualizaci Doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání“ (2). Bohužel, zahájení a optimalizace léčby je u řady nemocných oddálena pozdním stanovením samotné diagnózy, a to zejména pro poměrně nespecifické symptomy onemocnění v jeho počátcích. Zavedení stanovení natriuretických peptidů by tento problém mělo řešit, avšak v praxi může nastat situace, že diagnóza není stanovena ani při zvýšení těchto markerů.

V tomto článku autoři předkládají výsledky dotazníkového šetření, které se zaměřilo na úroveň diagnostiky a léčby srdečního selhání v klinické praxi ambulantních specialistů.

## Cíle a metodika dotazníkového šetření

Cílem dotazníkového šetření bylo zjistit zastoupení pacientů s jednotlivými fenotypy chronického srdečního selhání (CHSS) v ordinacích ambulantních kardiologů a internistů.

Dále jsme chtěli zjistit úroveň léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction). Dalším cílem bylo zjistit zastoupení symptomatických pacientů bez diagnózy CHSS a zhodnotit jejich léčbu a úroveň renálních funkcí.

Na dotazníkovém šetření se podílel 241 ambulantní specialista, z toho 80 % tvořili ambulantní kardiologové a 20 % internisté.

Dotazníkové šetření probíhalo formou online dotazníku v období od 25. 5. do 15. 9. 2023.

Ambulantní specialisté odpovídali na devět otázek.

## Výsledky

Průměrný počet pacientů v péči ambulantního specialisty bez ohledu na diagnózu je 1 447, průměrný počet pacientů v péči kardiologa je 1 490 a v péči internisty 1 262 pacientů.

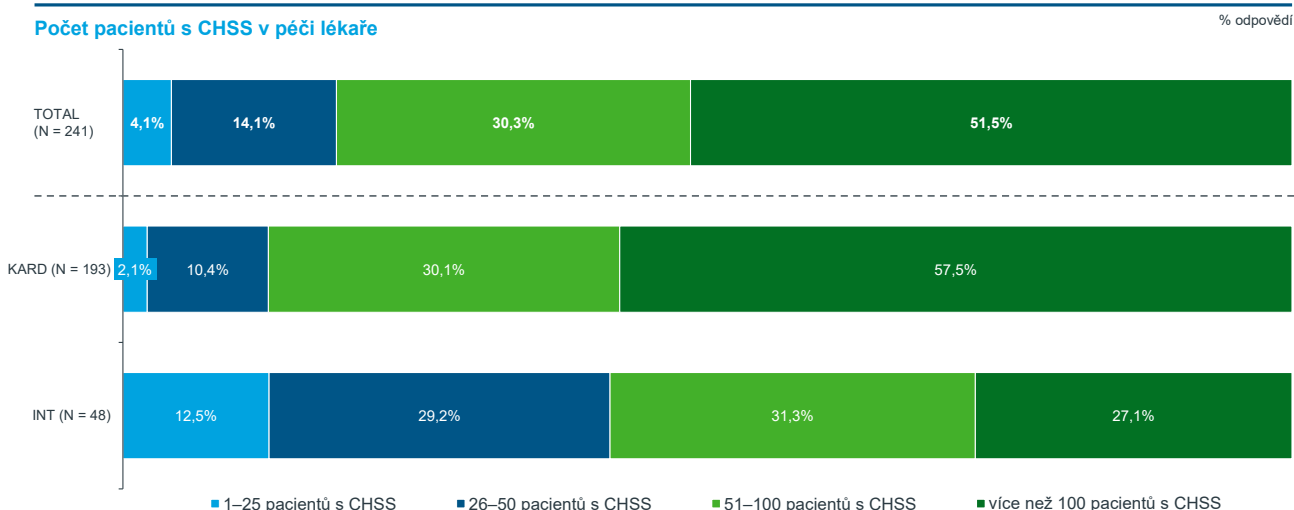
Lékaři uvedli, že nejčastěji mají v péči více než 100 pacientů se srdečním selháním (52 % z celkového počtu lékařů) (Obr. 1).

Při rozdělení podle odborností má většina kardiologů v péči více než 100 pacientů se srdečním selháním (téměř 58 % kardiologů).

Při rozdělení pacientů do jednotlivých fenotypů srdečního selhání (HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, EF  $\leq$  40 %, HFmrEF

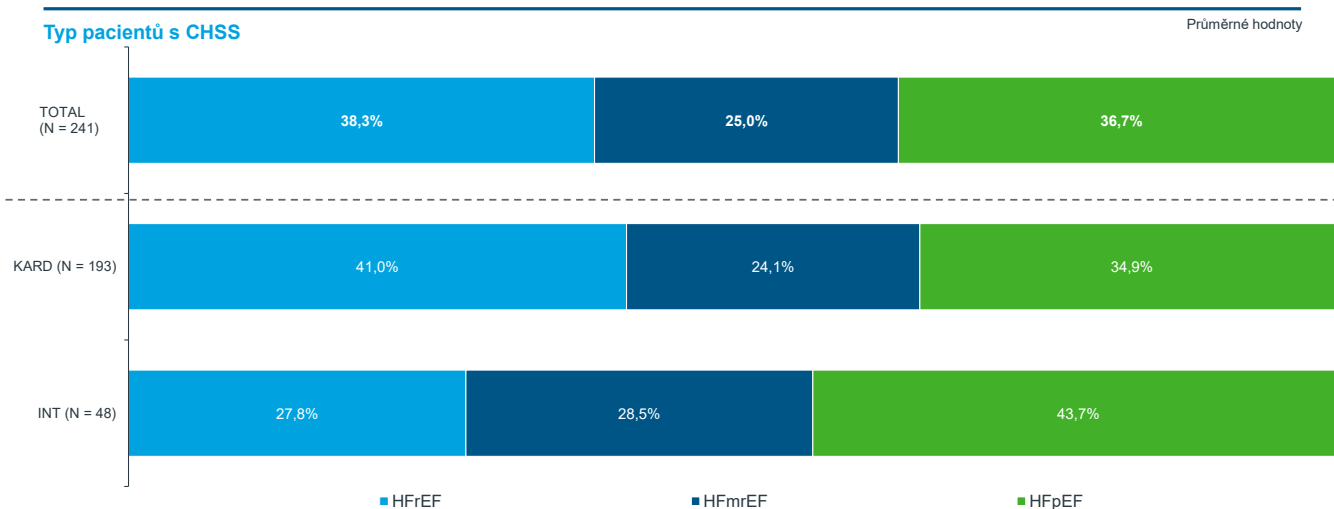
**Obr. 1.** Lékaři mají v péči nejčastěji více než 100 pacientů se srdečním selháním

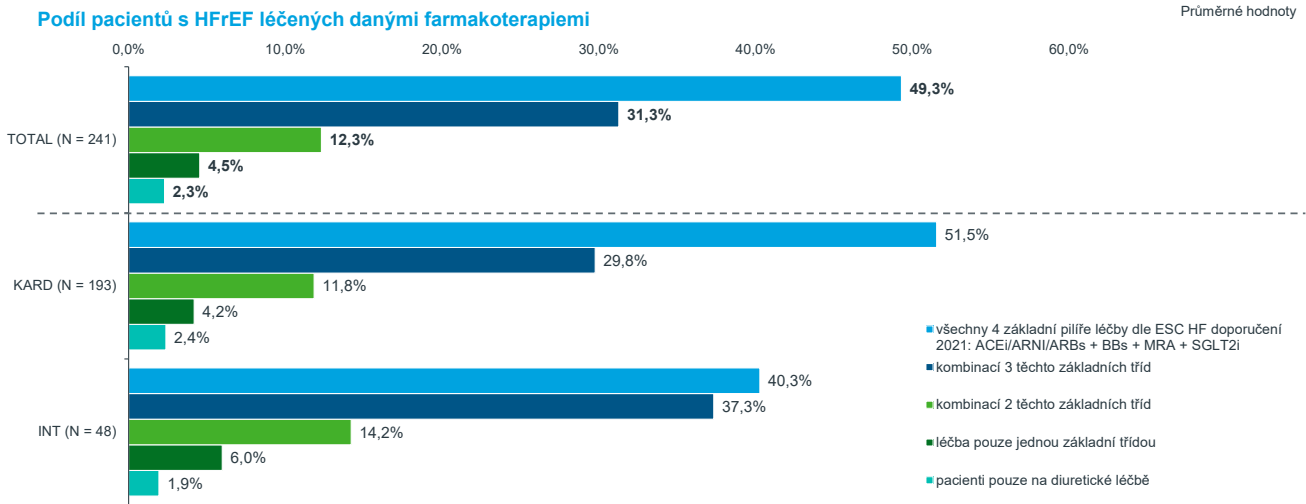
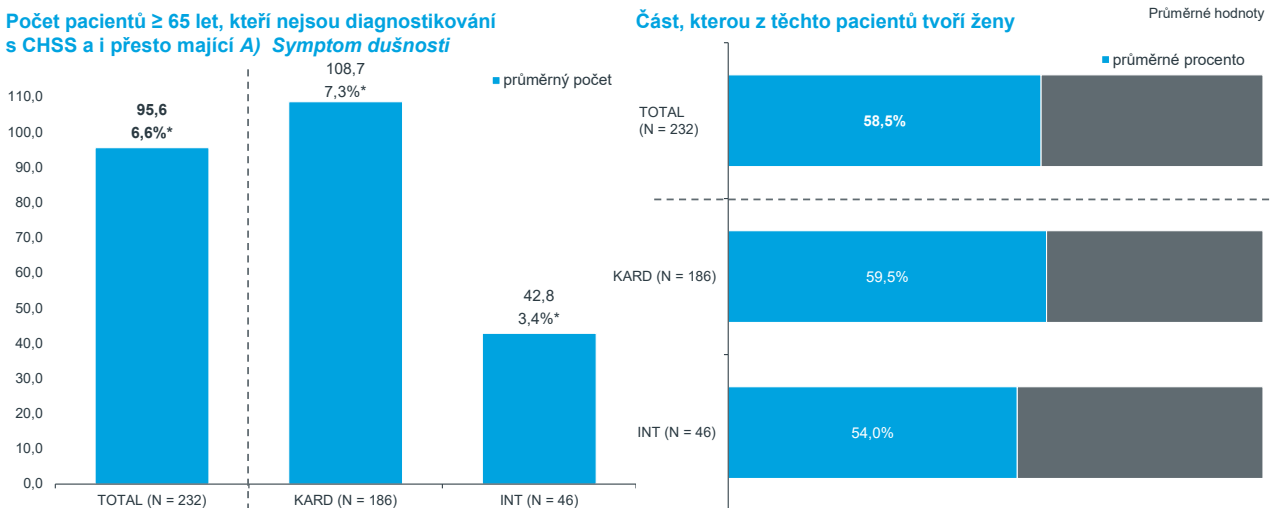
### Třídící faktor – specializace lékaře



**Obr. 2.** Největší část pacientů se srdečním selháním tvoří pacienti s HFrEF a HFpEF

### Třídící faktor – specializace lékaře



**Obr. 3.** Největší část pacientů s HFrEF je léčena všemi 4 základními pilíři**Třídící faktor – specializace lékaře****Obr. 4.** Výskyt symptomu dušnosti u pacientů, u kterých dosud nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání**Třídící faktor – specializace lékaře**

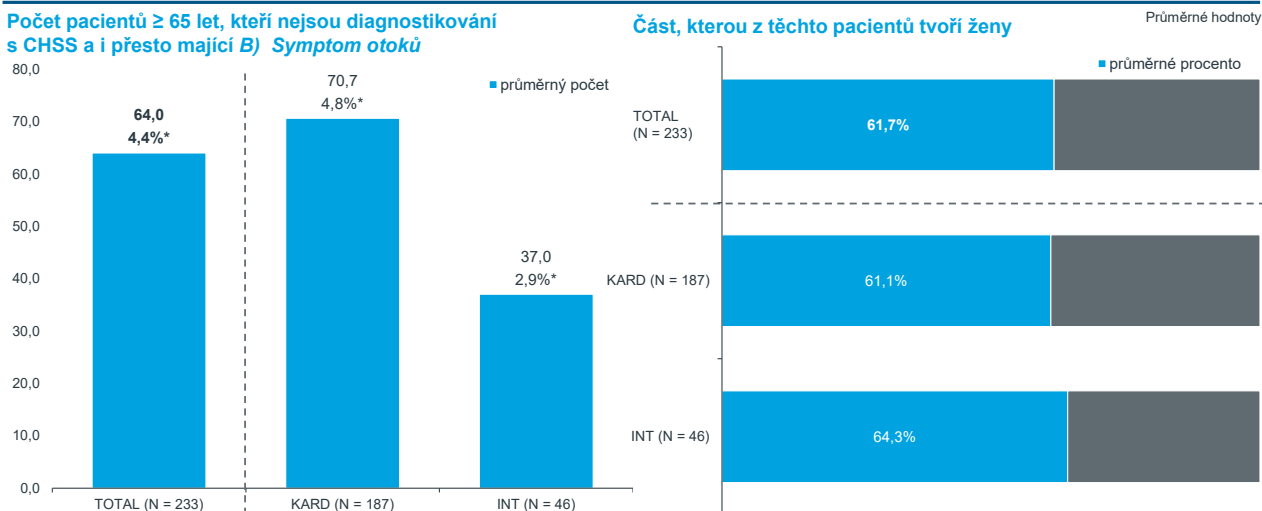
\*procento pacientů se symptomem dušnosti z celkového průměrného počtu pacientů ve všech diagnózách

– srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí, EF 41–49 %, HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí, EF  $\geq 50$  %) bylo zjištěno, že největší část pacientů bez ohledu na specializaci tvoří pacienti s HFrEF (38 %) a na druhém místě pacienti s HFpEF (37 %). Při rozdělení podle specializace převažují v péči kardiologů pacienti s HFrEF (41 %) a v péči internistů pacienti s HFpEF (téměř 44 %) (Obr. 2).

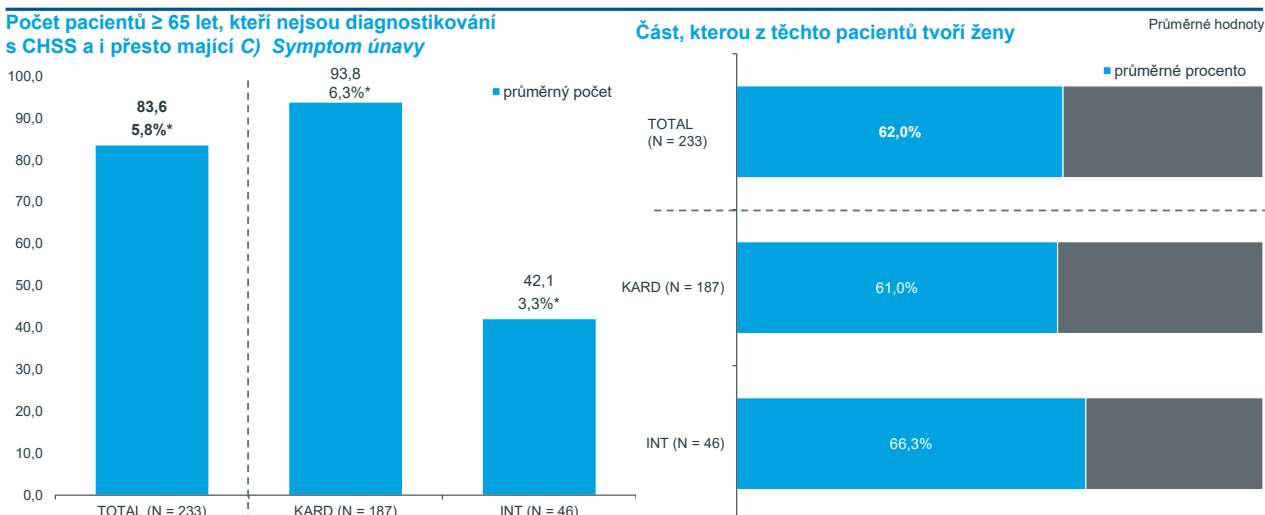
Další otázka v šetření se týkala úrovně farmakoterapie pacientů s HFrEF. Do léčby srdečního selhání typu HFrEF patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo antagonisté receptoru angiotenzinu II/ inhibitory neprilysinu (ARNI), betablokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového ko-transporteru 2 (SGLT2i), tzv. glifloziny. Tyto lékové skupiny řadíme mezi základní pilíře léčby HFrEF. V dotazníkovém šetření bylo zjištěno, že bez ohledu na specializaci je léčena čtyřmi základními pilíři léčby téměř polovina nemocných

s HFrEF (49,3 %), v kardiologických ambulancích je takto léčeno 51,5 % nemocných a v ordinacích internistů 40,3 % pacientů (Obr. 3).

Další otázky se týkaly symptomatických pacientů, u kterých ještě nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání. Symptom dušnost byl vykázan u průměrně 96 pacientů starších 65 let bez ohledu na specializaci lékaře, u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání. To představuje 6,6 % pacientů bez ohledu na specializaci lékaře. Tuto skupinu tvořily v 59 % ženy. V ambulancích kardiologie to bylo 7,3 % nemocných, v ordinacích interního lékařství 3,4 % pacientů (Obr. 4). Přítomnost otoků byla vykázána u průměrně 64 (4,4 %) pacientů starších 65 let bez ohledu na specializaci lékaře, u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání. Tuto skupiny tvořily v 62 % ženy. V ambulancích kardiologie to bylo 4,8 % nemocných, v ordinacích interního lékařství 2,9 % pacientů (Obr. 5). Symptom únava byl vykázan u průměrně 84 pacientů starších 65 let bez ohledu na specializaci

**Obr. 5.** Výskyt symptomu otoků u pacientů, u kterých dosud nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání**Třídící faktor – specializace lékaře**

\*procento pacientů se symptomem otoků z celkového průměrného počtu pacientů ve všech diagnózách

**Obr. 6.** Výskyt symptomu únava u pacientů, u kterých dosud nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání**Třídící faktor – specializace lékaře**

\*procento pacientů se symptomem únavy z celkového průměrného počtu pacientů ve všech diagnózách

lékaře, u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání. To představuje 5,8 % pacientů bez ohledu na specializaci lékaře. Tuto skupinu tvořily v 62 % ženy. V ambulancích kardiologie to bylo 6,3 % nemocných, v ordinacích interního lékařství 3,3 % pacientů (Obr. 6).

Průměrně 92 symptomatických pacientů (6,4 %), u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání, mělo bez ohledu na specializaci uvedenu v dokumentaci hodnotu NT-proBNP (v ordinacích kardiologů u 6,9 % pacientů, v ambulancích interního lékařství u 3,9 %). Průměrně u 35 symptomatických pacientů (2,4 %), u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání a neměli fibrilaci síní, byla koncentrace NT-proBNP > 300 pg/ml. Průměrně u 29 symptomatických pacientů (2,0 %), u kterých nebyla dosud stanovena diagnóza srdečního selhání a měli fibrilaci síní, byla koncentrace NT-proBNP > 900 pg/ml (Obr. 7).

Symptomatictí pacienti bez diagnózy srdečního selhání byli nejčastěji léčeni inhibitory ACE nebo sartany a hypolipidemickou terapií. Symptomatictí pacienti měli bez ohledu na specializaci funkci ledvin v pásmu odhadované glomerulární filtrace  $\geq 90$  ml/min.

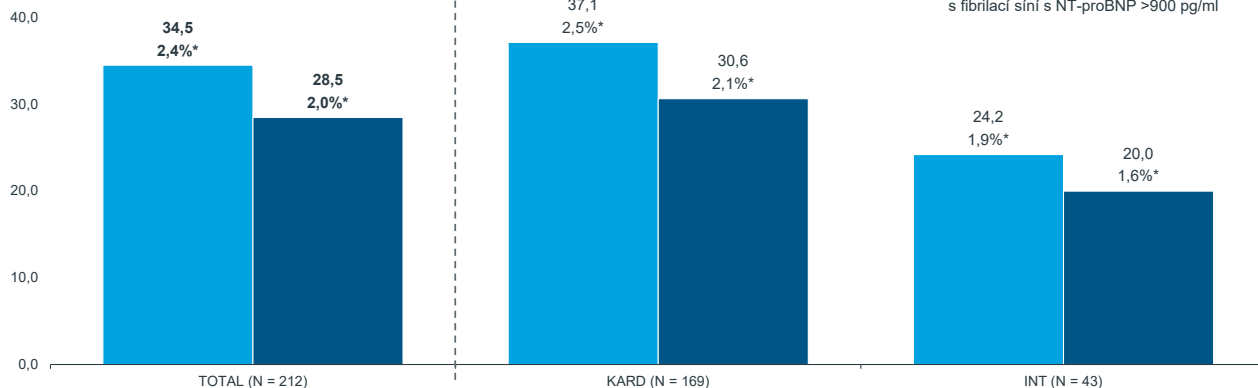
**Diskuze**

Dotazníkové šetření přineslo některé velmi zajímavé poznatky. Pacienti se srdečním selháním jsou v ambulantní praxi léčeni v ordinacích specialistů často, a to jak v ordinacích kardiologů, tak internistů. Dotazníkové šetření ukázalo, že internisté mají v péči častěji nemocné s HFpEF, kardiologové pak pacienty s HFrEF. Větší podíl pacientů s HFpEF v ambulancích internistů může být vysvětlen výskytem častých komorbidit u HFpEF, které vyžadují jinou než jen kardiologickou péči (například chronické onemocnění ledvin, diabetes apod.). Dotazníkové šetření dále

**Obr. 7.** Podíl symptomatických pacientů s koncentrací NT-proBNP >300 pg/ml bez fibrilace síní a podíl symptomatických pacientů s koncentrací NT-proBNP > 900 pg/ml a fibrilací síní**Třídící faktor – specializace lékaře**

Počet definovaných pacientů s danou NT-proBNP

50,0



\*procento symptomatických pacientů s uvedenou hodnotou NT-proBNP s a bez FS z celkového průměrného počtu pacientů ve všech diagnózách

ukázalo rezervy v léčbě srdečního selhání. V případě HFREF je čtyřmi skupinami základních léků léčena jen polovina nemocných. Přitom jak ukázaly klinické studie, většina nemocných kombinací terapií toleruje, byť by její podávání bylo jen v základních dávkách. V tomto šetření nebyly dávky léků, které modifikují průběh srdečního selhání, uvedeny.

Je obecnou zkušeností, že titrace léků k maximálním tolerovaným dávkám nebývá dobrá, což vykresluje nepříznivou situaci v léčbě celé skupiny nemocných s CHSS ještě v horších obrysech. Studie STRONG-HF přitom ukázala, že titrace k cílovým dávkám je v klinické studii cílené na tuto problematiku možná (3). Na druhé straně, jak ukázala studie EVOLUTION HF, ani v jiných vyspělých zemích není situace nemocných o mnoho lepší než u nás, a řada pacientů má nasazení kombinace a titraci léků k optimálním dávkám pomalou a nekompletní (4). Je nicméně nepochybné, že optimální kombinací léčbu nebude nikdy možné zavést u všech nemocných, a to zejména z důvodů vedlejších účinků (hypotenze, bradykardie, zhoršení renálních funkcí apod.).

Otázky týkající se symptomů, které by mohly ukazovat na přítomnost srdečního selhání, zjistily, že určité procento symptomatických pacientů nemá zatím stanovenou diagnózu srdečního selhání. V této skupině pak převažovaly ženy. Symptomy dušnost, otoky a únava jsou příznaky nespecifické, ale pro diagnózu srdečního selhání typické. Bohužel jsou tyto symptomy často přisuzovány jiným okolnostem, zejména dehydrataci, vyššímu věku, nadváze a obezitě nebo v případě otoků dolních končetin chronickému žilnímu onemocnění.

Za velmi významné je nutné považovat otázky na stanovení NT-proBNP v praxi. Stanovení koncentrace NT-proBNP je považováno za základní pomocnou diagnostickou metodu u srdečního selhání. Dotazníkové šetření ukázalo, že u některých symptomatických pacientů, u kterých dosud nebyla diagnóza srdečního selhání stanovena, je přítomno zvýšení koncentrace NT-proBNP. Pro účely tohoto průzkumu byly použity mezní hodnoty NT-proBNP, které vycházejí ze zařazovacích kritérií studie EMPEROR-Preserved (5). Pokud by byly použity mezní hodnoty vycházející z Doporučení pro diagnostiku

a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 (koncentrace NT-proBNP < 125 pg/ml v neakutní situaci), bylo by procento symptomatických pacientů se zvýšenou koncentrací NT-proBNP dokonce výrazně vyšší (1). Důvodem, proč byla zvolena hodnota vyšší, jsou i v současné době úhradové podmínky SGLT2i u nemocných s HFpEF.

Úroveň diagnostiky a léčby srdečního selhání byla předmětem řady dalších průzkumů a registrů. Některé z nich se týkaly povědomí a vnímání srdečního selhání v praxích ambulantních specialistů a praktických lékařů, některé se zaměřily na regionální rozdíly v péči o nemocné se srdečním selháním. Další pak na uplatnění vzorů a přístupů s cílem podpořit péči podle posledních vědeckých poznatků (6–8). Je zjevné, že ani v zemích s dostupnou léčbou není její zavádění do praxe optimální. Přitom výsledky studie STRONG-HF ukazují, že optimalizací léčby lze docílit snížení komplikací a kvality života nemocných.

Výsledky tohoto prezentovaného průzkumu jsou dalším příspěvkem k této problematice.

Naznačují, že i v České republice jsou jak v diagnostice, tak terapii CHSS rezervy.

**Závěry**

Kardiologové mají ve svých ambulancích větší průměrný počet pacientů se srdečním selháním než internisté a mají častěji v péči pacienty s HFREF, zatímco internisté nemocné s HFpEF.

Základními čtyřmi pilíři léčby HFREF je léčeno pouze 50 % pacientů.

Existuje významná skupina pacientů, kteří nemají diagnózu srdečního selhání stanovenu, a to i přesto, že mají symptomy. V této skupině převažují ženy. Stanovení koncentrace NT-proBNP u symptomatických pacientů, u kterých dosud nebyla stanovena diagnóza srdečního selhání, může přispět k včasnému stanovení diagnózy a zahájení terapie modifikující průběh srdečního selhání.

Internisté mají v péči o pacienty s HFpEF důležitou úlohu.

Jardiance®  
(empagliflozin)

# SÍLA TROJÍ OCHRANY



**JARDIANCE® chrání**  
dospělé pacienty snížením rizika:

- CKD** – progrese onemocnění ledvin nebo KV úmrtí<sup>†1</sup>
- HF** – hospitalizace pro HF nebo KV úmrtí<sup>‡2,3</sup>
- DM2+KVO** – KV úmrtí<sup>§4</sup>



## POZNÁMKY

<sup>†</sup>Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-KIDNEY s paralelními skupinami s populací 6 609 pacientů s CKD hodnotila účinnost a bezpečnost JARDIANCE 10 mg ve srovnání s placebem. Primárním cílovým parametrem ve studii EMPA-KIDNEY bylo kompozitum KV úmrtí nebo progrese onemocnění ledvin. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 28% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,72; 95% CI = 0,64–0,82; p < 0,001).<sup>3</sup>

<sup>‡</sup>Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami EMPEROR-Reduced s populací 3 730 dospělých pacientů s symptomatickým chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (EF LK ≤ 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Reduced bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 25% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,75; 95% CI = 0,65–0,86; p < 0,001).<sup>1</sup> Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPEROR-Preserved s paralelními skupinami s populací 5 988 dospělých pacientů se symptomatickým s chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 21% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,79; 95% CI = 0,69–0,90; p < 0,001).<sup>2</sup>

<sup>§</sup>Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody podle analýzy společné skupiny užívající JARDIANCE ve srovnání s placebem. Pacienti byli dospělí s nedostatečnou kompenzací DM2 a s ICHS, ICHDK nebo po IM či cévní mozkové příhodě. 14% RRR pro 3bodový ukazatel MACE (HR = 0,86; 95% CI = 0,74–0,99; p = 0,04 pro superioritu) byl zejména tvořen snížením rizika KV úmrtí (HR = 0,62; 95% CI = 0,49–0,77).<sup>4</sup>

## ZKRATKY

**ICHS** – ischemická choroba srdeční; **CI** – interval spolehlivosti; **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **KV** – kardiovaskulární; **KVO** – kardiovaskulární onemocnění; **HF** – srdeční selhání; **HFmEF** – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; **HFpEF** – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; **HFREF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; **HHF** – hospitalizace pro srdeční selhání; **HR** – poměr rizik; **EF LK** – ejekční frakce levé srdeční komory; **MACE** – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; **IM** – infarkt myokardu; **ICHDK** – ischemická choroba dolních končetin; **RRR** – snížení relativního rizika; **DM2** – diabetes 2. typu.

## REFERENCE

1. Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117–127. 2. Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424. 3. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461. 4. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128. 5. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. Ingelheim am Rhein, Německo; Boehringer Ingelheim International GmbH; prosinec 2023 (dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz))

## Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

**Složení:** Jardiance 10mg; jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. \*K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. \*Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolémie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykémie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykémie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). \*Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykémie. Celkově byl ale bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolémie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. \*Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 7. 12. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku.** Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

\*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

PC-CZ-103243

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Článek podpořen společností Boehringer Ingelheim. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J.* 2023;00:1-13.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356631.
- Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure. Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail.* 2023 Jan;11(1):1-14. doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.009. Epub 2022 Sep 7. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2023 Dec;11(12):1773. PMID: 36202739.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Remme WJ, McMurray JJ, Hobbs FD, et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians and primary care physicians. *Eur Heart J.* 2008;29:1739-1754.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. Heart Failure Association of the European Society of C. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-817.
- Howlett J, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Clinical practices and attitudes regarding the diagnosis and management of heart failure: findings from the CORE Needs Assessment Survey. *ESC Heart Failure.* 2018;5:172-183.

# Recenze

**Z. Adam, L. Pour, L. Harvanová, D. Zeman a kol.**

## Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci

Praha: 1. vydání, GRADA Publishing a.s. 2023, 216 stran, [www.grada.cz](http://www.grada.cz)

ISBN 978-80-247-0687-0

Cena: 499 Kč

Formát: 256 × 197 mm, pevná vazba

Lékařům různých medicínských oborů se dostává do rukou právě vyšlá, zajímavá monografie, věnovaná chorobným stavům vyznačujícím se pestrým orgánovým poškozením monoklonálním imunoglobulinem (Mlg), sdružených do pojmu Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) a v menší míře i chorobám histiocytárního charakteru. Na přípravě této zdařilé monografie se podílel široký, 27členný tým odborníků řady medicínských odborností, koordinovaný zkušeným hlavním editorem, který se předestřenou problematikou celoživotně zabývá. Vlastní text se věnuje etiologii, klinickému obrazu, diagnostice, klasifikaci, diferenciální diagnostice a léčbě patologických stavů, navozených poškozením orgánů a tkání Mlg a/nebo klonálními volnými lehkými řetězci imunoglobulinu vytvářenými nemaligním imunocytárním klonem a přídatně i skupinou onemocnění histiocytárního charakteru.

Autorský kolektiv představuje ve 33 kapitolách širokou problematiku chorobných stavů, jež nejsou vzhledem ke svému omezenému výskytu a nezdídku i teprve nedávnému rozpoznání v širší medicínské obci dostatečně známy, a proto někdy i diagnosticky opomíjeny. Po úvodní, obecně laděné kapitole jsou představeny jednotlivé klinické jednotky rozčleněné podle převažujícího poškození a popsány v kapitolách věnovaných postižení ledvin, nervů a kůže. V dalších kapitolách jsou podrobně představeny systémové toxické projevy Mlg, laboratorní analýza popsanych stavů a diferenciální diagnostika patologické osteolýzy. Široký informační záběr monografie umocňuje i prezentace histiocytárních onemocnění z pohledu nové WHO klasifikace krevních chorob přijaté v roce 2022, tj. skupině chorob v klinické praxi neprávem opomíjených a nezdídku i nerozpoznaných. Publikaci uzavírá kapitola, věnující se významu empatie v lékařské praxi.

Kniha je pojata velmi komplexně, má přehlednou strukturu a přináší značné množství informací o vzácných chorobách a syndromech,

kterým se standardní učebnice věnují pro jejich interdisciplinární rozměr jen okrajově a manifestujících se vedle interního lékařství a hematologie i v klinické praxi nefrologa, dermatologa, neurologa, klinického biochemika aj. Cílem monografie je usnadnit lékařům různých specializací orientovat své diagnostické úvahy na možnou souvislost příznaků a projevů nemoci s laboratorním nálezem Mlg a/nebo s patologickou hladinou volných lehkých řetězců imunoglobulinu jako zásadního klíče k rozpoznání těchto vzácných onemocnění. Hutný, na informace bohatý text zdařile využívá ke zlepšení informačního potenciálu monografie a pochopení textu četné tabelární přehledy a schémata doplněné příklady výsledků moderních zobrazovacích metod a barevnými fotografiemi typických kožních změn. Projevem důkladného přístupu autorského kolektivu k sepsání monografie jsou i velmi četné literární odkazy uvedené vždy za každou tematickou kapitolou a rozčleněné podle jednotlivých chorobných jednotek.

Lze konstatovat, že jde o zdařilou a velmi užitečnou publikaci, vyplňující stávající mezeru v odborné medicínské literatuře, jež nepochybně najde své čtenáře mezi lékaři mnoha odborností. Má reálný potenciál využití nejen ve standardní klinické praxi, ale i ve specializačním studiu a v přípravě na atestační zkoušku.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.



# Duální GIP a GLP-1 agonisté a změny lipidového spektra

David Karásek

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

Tirzepatid – duální agonista receptorů pro glukagon-like peptid-1 (GIP) a glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid (GIP) je účinným antidiabetikem s významným efektem na redukci hmotnosti, u kterého je předpokládán potenciál ovlivnit i kardiovaskulární riziko pacientů. Tento přehled se věnuje jeho vlivu na lipidové spektrum, srovnává jej s účinky selektivních agonistů GLP-1 receptoru a poskytuje pohled na vývoj dalších inkretinových agonistů a jejich metabolické působení.

**Klíčová slova:** diabetes 2. typu, dyslipidemie, obezita, tirzepatid.

## Dual GIP and GLP-1 agonists and changes in the lipid spectrum

Tirzepatide – a dual agonist of receptors for glucagon-like peptide-1 (GIP) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is an effective antidiabetic drug associated with significant weight loss, which is expected to have the potential to influence the cardiovascular risk of patients. This review focuses on its effects on the lipid spectrum, compares it to the effects of selective GLP-1 receptor agonists, and provides insight into the development of other incretin agonists and their metabolic actions.

**Key words:** type 2 diabetes, dyslipidemia, obesity, tirzepatide.

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je závažné chronické onemocnění, které je provázeno zvýšenou morbiditou i mortalitou především na kardiovaskulární (KV) choroby. Současná doporučení preferují u diabetiků s aterosklerotickým KV onemocněním a u jedinců, kteří jsou ve vysokém KV riziku, podávání glukagon like peptide-1 (GLP-1) receptorových agonistů (RA) (1). Lze je také s výhodou použít u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, u obézních, a v situacích, kdy se obáváme vysokého rizika hypoglykemie. Preference GLP-1 RA u diabetiků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem (2) vychází z výsledků řady KV studií, které prokázaly, že jmenovitě liraglutid, semaglutid a dulaglutid (a z těch, co nemáme k dispozici dále albiglutid a efpeglenatid) významně snižují výskyt hlavních KV příhod (3, 4, 5, 6, 7). Recentně jsou také k dispozici data, že semaglutid redukuje významně recidivy KV příhod i u obézních jedinců bez diabetu (8). GLP-1 RA působí na KV systém řadou pozitivních účinků, včetně ovlivnění aterosklerotického procesu. Kromě nepřímých účinků spojených s redukcí některých rizikových faktorů aterosklerózy (jako jsou hypertenze, obezita a diabetes) se předpokládá i jejich přímý

efekt na cévní stěnu. Mohou zlepšit funkci endotelu, potlačit proliferaci svalových buněk média a přímo zasáhnout do vývoje aterosklerotického plátu inhibicí chronického zánětu a snížením kumulace lipidů ve stěně arterií (9). V brzké době bude v ČR k dispozici duální RA – tirzepatid, který stimuluje nejen receptory pro GLP-1, ale také receptory pro další inkretin, a to glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid (GIP). Dá se u něj předpokládat ještě významnější korekce rizikových faktorů, včetně ovlivnění lipidového spektra.

## GLP-1 RA a lipidy

Několik metaanalýz zjistilo mírně pozitivní, nesignifikantní anebo i signifikantní, ale klinicky zřejmě málo významný efekt selektivních GLP-1 RA na lačné lipidové spektrum (10, 11, 12). Na lačno GLP-1 RA mírně snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), mají zřejmě neutrální vliv na hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Zvyšují však funkční kapacitu HDL částic a snižují i počty malých denzních LDL částic (sdLDL). Mnohem významnější se jeví působení GLP-1 RA na změny lipidového spektra postprandiálně (12, 13, 14).

Signifikantně redukuje postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) a chylomikronů. Tyto nálezy mají zřejmě několik příčin. GLP-1 RA zpomalují motilitu GIT, inhibují sekreci trávicích šťáv, štěpení tuků a jejich vstřebávání prostřednictvím redukce lymfatického toku z GIT. Zdá se, že přímo inhibují enterální produkci lipoproteinových částic (potlačení syntézy apoB-48 a chylomikronů) a zvyšují též katabolismus na TG bohatých částic (včetně aterogenních remnantních lipoproteinů) v krvi zvýšenou aktivací lipoproteinové lipázy (snížením koncentrace jejího inhibitoru – apoC-III). Nepřímo (prostřednictvím zvýšené produkce inzulínu) vedou k poklesu koncentrace volných mastných kyselin a potlačují produkci VLDL v játrech. Sníženou chutí k jídlu mohou též ovlivnit celkový příjem lipidů. Redukce hmotnosti vede časem také ke zvýšení inzulínové senzitivity, což dále akceleruje výše uvedené metabolické pochody (12, 15). Výsledkem je tedy snížená koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic, což spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA představuje zřejmě nejvýznamnější mechanismus anti-aterogenního působení této léčby.

### Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Tirzepatid je první komerčně dostupný duální agonista inkretinových receptorů, a to pro GIP a GLP-1. Jedná se o lineární polypeptid o 39 aminokyselinách, který jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (16). Je určen pro subkutánní podávání jedenkrát týdně. Primárně je registrován jako antidiabetikum, ale probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Hlavní účinky tirzepatidu udává obrázek č. 1 (17).

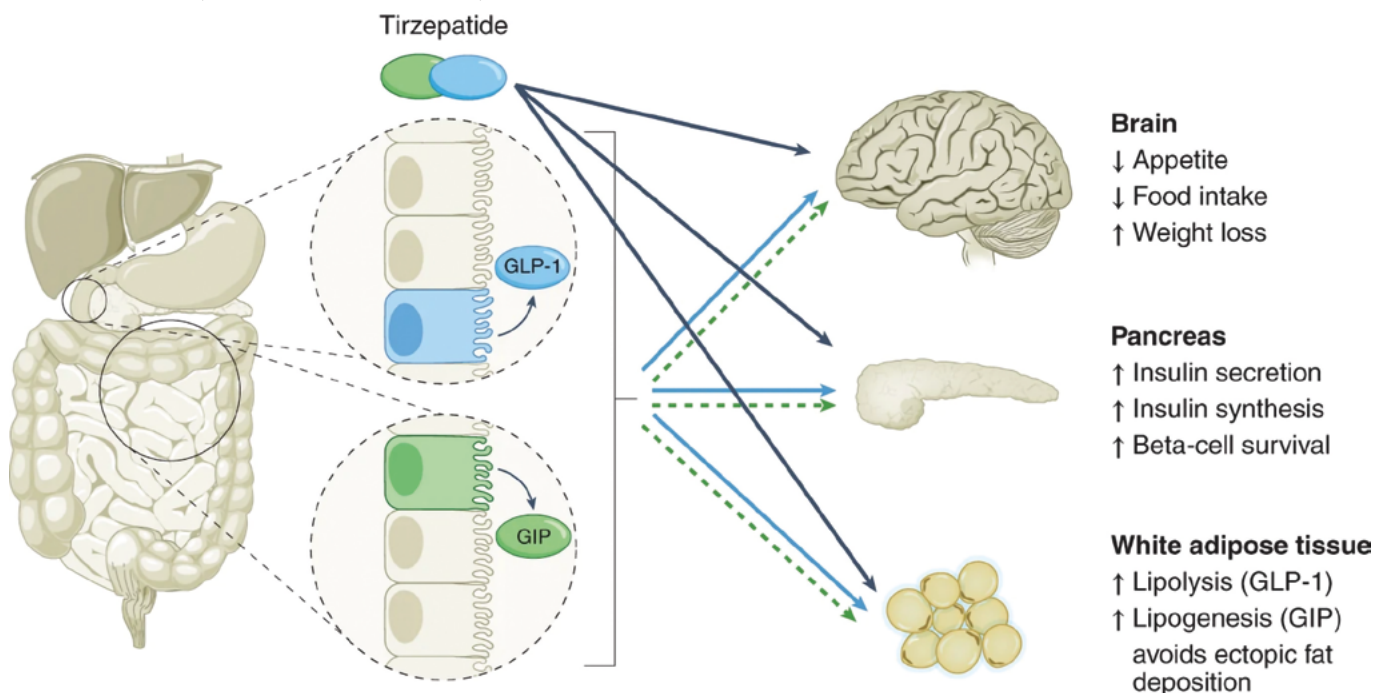
Tirzepatid byl již testován v pěti klinických studiích u pacientů s diabetem 2. typu (SURPASS 1-5), kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA1c (1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost

(5,4–11,7 kg). Značná část pacientů (23,0 až 62,4 %) dosáhla HbA1c < 5,7 % (indikující hranici normoglykemie) a 20,7 až 68,4 % ztratilo více než 10 % své výchozí tělesné hmotnosti. Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA1c a tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (15). Jde tedy o jedno z neúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles hmotnosti nemocných. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, průjem a zvracení, které se vyskytují s podobnou frekvencí jako při léčbě GLP-1 RA.

V současné době probíhá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populaci tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním, s nadváhou či obezitou (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) a glykovaným hemoglobinem HbA1c  $\geq 7,0$  % a  $\leq 10,5$  %. Primárním outcomem studie jsou hlavní KV příhody = MACE-3, tzn. úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu (IM) a cévní mozková příhoda (CMP) (18). Dávka tirzepatidu je dle tolerance titrována až do hodnoty 15 mg s.c. týdně. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid podávaný s.c. v dávce 1,5 mg týdně, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (5). Výsledky se dají očekávat v roce 2024.

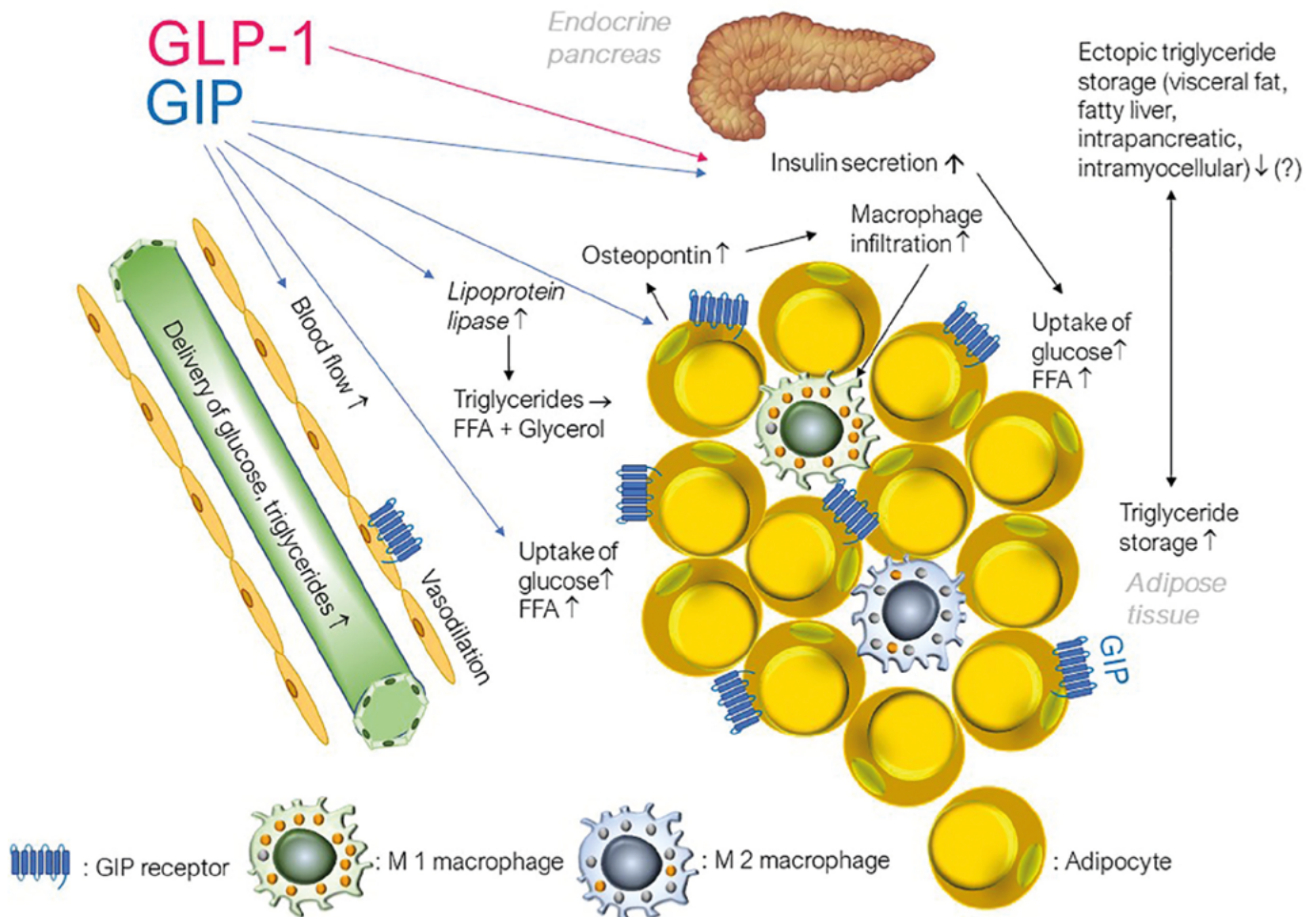
Již nyní však máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (19). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbodový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. K dalším hodnoceným cílům patřily: MACE-3, MACE-6 (MACE-6 = MACE-4 + hospitalizace pro srdeční selhání a koronární revaskularizace), a pak jednotlivé typy KV příhod. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 a taktéž MACE-3, či MACE-6 (signifikantně

**Obr. 1.** Hlavní účinky duálního GIP a GLP-1 agonisty tirzepatidu



Převzato z publikace: Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med* 2022; 28:450-451.

**Obr. 2.** Efekt GIP v tukové tkáni



Převzato z publikace: Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 Suppl 3:5-29.

byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí). Nicméně napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu (19). Přepokládá se, že potenciálně pozitivní ovlivnění aterosklerotických KV onemocnění tirzepatidem by mohlo souviset s korekcí aterogenního lipidového profilu, zlepšením inzulinové senzitivity, potlačením chronického zánětu a úpravou dysfunkce endotelu.

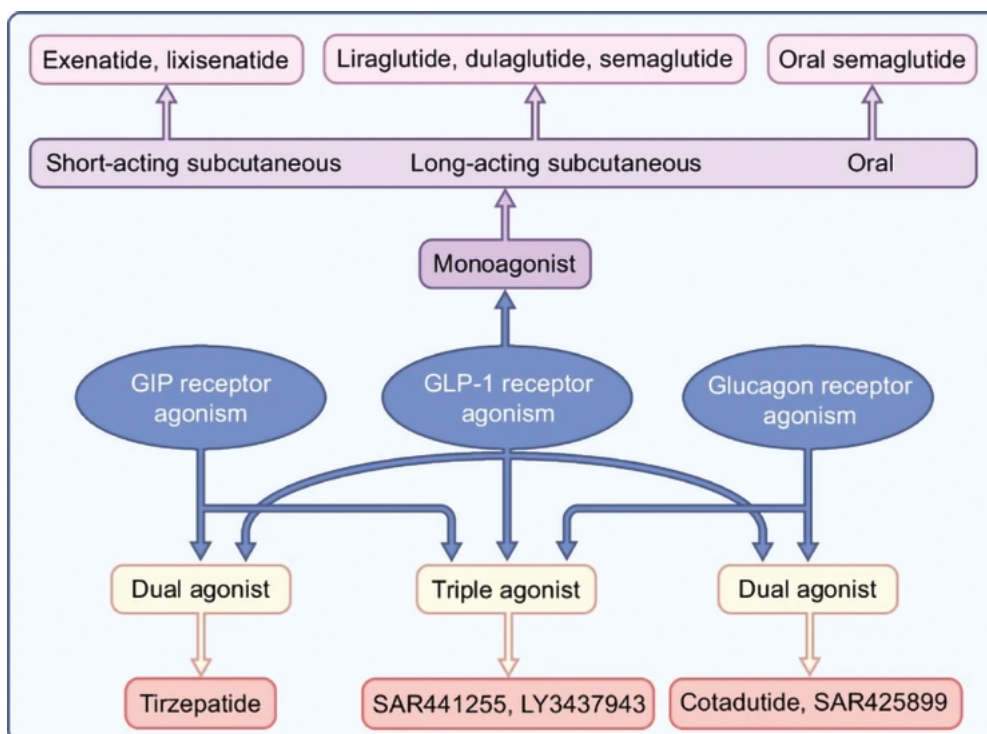
### Vliv tirzepatidu na lipidové spektrum

Pozitivní efekt tirzepatidu na lipidové spektrum ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem ukázala již jedna studie fáze 2 klinického hodnocení (20). Tirzepatid byl spojen s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (LPL). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily zastoupení na TG bohatých lipoproteinových částic a sLDL částic. Pokles TG na lačno (-31 až -35 %) byl srovnatelný s efektem fibrátů a mnohem vyšší ve srovnání se selektivním GLP-1 RA, nebo jinými antidiabetiky. Snížení koncentrace TG mohlo být částečně zprostředkované úbytkem hmotnosti, na druhou stranu může také souviset s přímým agonistickým účinkem na GIP receptor v tukové tkáni a zvýšenou aktivitou LPL (21). Aktivace GIP receptorů v tukové tkáni vede ke stimulaci lipogeneze, zvýšení průtoku krve, ukládání TG

do metabolicky „zdravé tukové tkáně“ a potlačení její zánětlivé aktivity (snížení poměru M1/M2 makrofágů) – viz obrázek č. 2 (22). Pozitivní změny v tukové tkáni jsou pak provázány i poklesem zánětlivých markerů a biomarkerů KV rizika (23), což dále podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

### Další perspektiva – vývoj duálních a vícečetných agonistů inkretinových receptorů

Velmi perspektivní z pohledu ovlivnění metabolických komorbidit diabetu 2. typu (a to jak obezity, tak i dyslipidemie či jaterní steatózy) se jeví další duální, popřípadě trojnásobní agonisté inkretinových receptorů zahrnující mimo jiné i kostimulaci glukagonových receptorů – viz obrázek č. 3 (24). K pozitivním efektům patří kromě dalšího potlačení chuti k jídlu také zvýšená oxidace lipidů v játrech a zvýšený energetický výdej (24, 25). Dochází tím ke snížení tvorby VLDL v hepatocytech a k poklesu hladin lipidů – TG i cholesterolu. Potencuje se též váhový úbytek a dochází i k regresi jaterní steatózy. Možné negativní metabolické důsledky vyplývající ze stimulace glukagonových receptorů (hyperglykemie, tvorba ketolátů) jsou u těchto látek vyváženy simultánní aktivací GLP-1 receptorů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří opět gastrointestinální potíže. Zatím jsou k dispozici jen výsledky studií fáze 2 klinických hodnocení. Největší efekt jak z hlediska redukce

**Obř. 3.** Další vývoj agonistů inkretinových receptorů

Převzato z publikace: Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia*. 2023;66:1796-1808.

hmotnosti (až 17 % u diabetiků a až 24 % u obézních nediabetiků), tak z hlediska pozitivního ovlivnění spektra lipidů (TG -35 % a non-HDL-C -20 % u diabetiků, TG -40 % a LDL-C -22 % u obézních nediabetiků) byl pozorován u retatrutidu (26, 27). Již probíhají klinické studie fáze 3, které mají zhodnotit efekt retatrutidu i na KV riziko nemocných. Dalším testovaným triple agonistou inkretinových receptorů je efocipegrutrid. Probíhá studie, která hodnotí jeho efekt na regresi biopticky verifikované nealkoholické jaterní steatohepatitidy (28).

## Závěr

Duální agonisté inkretinových receptorů představují pokrok nejen v léčbě diabetu a obezity, ale přináší též možnosti pozitivního

ovlivnění dalších rizikových faktorů aterosklerózy. Ve srovnání se selektivními GLP-1 RA vedou duální agonisté GIP a GLP-1 receptorů k významnějšímu ovlivnění lipidového spektra a k výraznějšímu poklesu prozánětlivých markerů. Zda tento komplexní mechanismus bude provázen i větším poklesem KV příhod, se dozvíme z výsledků studie SURPASS-CVOT. Vývoj v této oblasti pokračuje rychlým tempem a lze předpokládat, že i další duální, popřípadě vícečetní agonisté inkretinových receptorů budou představovat slibný nástroj nejen v ovlivnění metabolických komorbidit diabetu, ale potenciálně i v ovlivnění KV rizika nemocných.

Podpořeno grantem IGA\_LF\_2023\_002 a MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl1):S140-S157.
2. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44:4043-4140.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
6. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.
7. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:896-907.
8. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
9. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44:93-102.
10. Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8936865.
11. Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225-241.

12. Berberich AJ, Hegele RA. Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32:191-199.
13. Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1594-1603.
14. Novodvorský P, Haluzík M. The Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Postprandial Lipaemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24:13-21.
15. Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29:95-103.
16. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:169.
17. Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med.* 2022;28:450-451.
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>.
19. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28:591-598.
20. Wilson JM, Nikoienjad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:2451-2459.
21. Várkonyi TT, Pósa A, Pávó N, et al. Perspectives on weight control in diabetes - Tirzepatide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;202:110770.
22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(Suppl 3):5-29.
23. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:148-153.
24. Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia.* 2023;66:1796-1808.
25. Tan TM. Co-agonist therapeutics come of age for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:66-67.
26. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet.* 2023;402:529-544.
27. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389:514-526.
28. Abdelmalek MF, Suzuki A, Sanchez W, et al. A phase 2, adaptive randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52-week study of HM15211 in patients with biopsy-confirmed non-alcoholic steatohepatitis - Study design and rationale of HM-TRIA-201 study. *Contemp Clin Trials.* 2023; doi: 10.1016/j.cct.2023.107176.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Kardiologie

### PŘEDNÁŠKY

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

### ODBOBNÝ GARANT:

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

**POŘADATEL:** SOLEN, s. r. o.

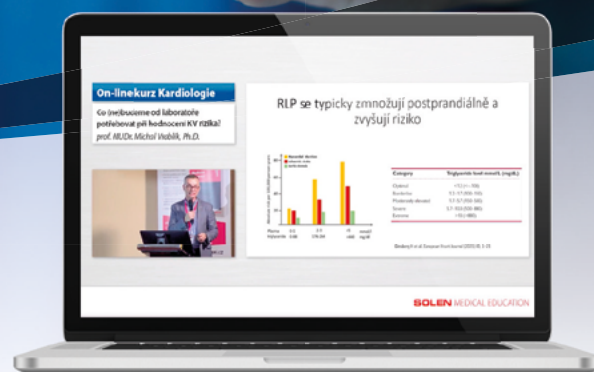
POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

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

PARTNER

**SERVIER**  
moved by you



# Sildenafil v nové inovativní formě podání (rozpustný film)

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Erektivní dysfunkce je charakterizována vysokou prevalencí. V rámci farmakoterapie je již po celé čtvrtstoletí využíváno látek navozujících reverzibilní inhibici fosfodiesterázy 5 (PDE-5), důsledkem čehož významně vzrůstá plnění kavernózních těles. Typickým představitelem této lékové skupiny je sildenafil. Vedle klasické tabletové formy může být nově využíván ve formě orálně dispergovatelného filmu.

**Klíčová slova:** erektilní dysfunkce, fosfodiesteráza 5, PDE-5, cGMP, ODF, film – léková forma.

## Sildenafil in a new innovative dosage form (orodispersible film)

Erectile dysfunction is characterised by a high prevalence. As part of pharmacotherapy, substances that induce reversible inhibition of phosphodiesterase 5 (PDE-5) have been used for a quarter century. Such an inhibition results in a significantly better filling of the cavernous bodies. A typical representative of this group of drugs is sildenafil. In addition to the classic tablet form, it can be used in the form of an orally dispersible film.

**Key words:** erectile dysfunction, phosphodiesterase 5, PDE-5, cGMP, ODF, film – dosage form.

## Úvod

Erektivní dysfunkce (ED) je definována jako přetrvávající neschopnost dosáhnout a udržet erekci dostatečnou k tomu, aby umožnila uspokojivý sexuální styk. Prevalence ED je přitom u mužů odhadována až na 52 % ve věku mezi 40. a 70. rokem (1) a nesporný je i významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich fyzické i psychosociální zdraví.

Stávající moderní léčba ED zahrnuje kontrolu rizikových faktorů (užívání tabáku, obezita, sedavý způsob života, chronické užívání alkoholu, arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperinzulinemie a deprese) a vhodnou farmakologickou intervenci. Léčbou první volby ED je u většiny nemocných perorální léčba inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE-5) specifické pro cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) (2).

Stručně připomeňme obecně známá fakta. Aminokyselina L-arginin je za fyziologických podmínek metabolizována NO-syntázami (NOS) na oxid dusnatý (NO), tj. malou molekulu snadno difundující do buněk a schopnou aktivace rozpustné guanylátcyklázy (sGC).

sGC pak přeměňuje guanosintrifosfát (GTP) na cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Enzym fosfodiesteráza 5 (PDE-5) je v lidském těle zodpovědný za odbourávání cGMP na neaktivní 5'-GMP. Podání iPDE-5

vede k intracelulární akumulaci cGMP, která indukuje relaxaci hladkých svalů, a tím zvyšuje průtok krve v kavernózních tělesech penisu. Tímto způsobem PDE-5 navozuje proerektivní účinek, jenž pomáhá udržet erekci v návaznosti na sexuální stimulaci.

Prvním v klinické praxi využívaným inhibitorem PDE-5 se stal již v 90. letech sildenafil, dnes využívaný nikoliv pouze v léčbě erektilní dysfunkce, nýbrž také plicní arteriální hypertenze. Do klinického využití následně byli úspěšně zavedeni další zástupci – v ČR tadalafil, vardenafil (t.č. nedostupný) a avanafil. Inovací, která je dnes pacientům nabízena, je možnost adjustace účinné látky do filmu dispergovatelného přímo v ústech.

## Stručně ke konceptu orálně dispergovatelných lékových forem

Nemalá část farmaceutického výzkumu je dnes zaměřena nikoliv na vývoj nových účinných látek, ale přímo se zaměřuje na optimalizaci stávajících lékových forem, do které je účinná látka adjustována. Od takového postupu je pak očekávána lepší klinická účinnost (vyšší biologická dostupnost provázená rychlejším nástupem účinku, specifická účinku, možnost užití nižšího počtu dávek, a tedy vyšší compliance apod.) či

NOVINKA

JIŽ BRZY

Česká  
farmaceutická  
společnost Novatin<sup>®</sup>  
již brzy uvede  
**inovativní formu**  
léčivého přípravku  
na český trh.

INOVACE

NOVAT01/12/2024

vyšší bezpečnost (specifická účinnost léčiva cíleně v postiženém místě, méně nežádoucích účinků či lékových interakcí apod.).

Koncept orálně dispergovatelných lékových forem vznikl na základě potřeby poskytnout pacientům účinnou a snadno užitelnou lékovou formu. Cílovou skupinou byli primárně senioři a dětská nemocní, kteří často trpí polykacími potížemi (určitou analogií mohou být nemocní s akutními záchvaty kašle či zvracením při snaze polknout běžnou tabletu), což se přímo promítá do nižší compliance, a tedy i neúčinnosti léčby (3). Do klinické praxe tak postupně byla do této lékové formy úspěšně adjustována řada léčivých látek, ze kterých alespoň zmíníme např. kapecitabin, paracetamol, mnohá nesteroidní antiflogistika (naproxen, ibuprofen, flurbiprofen či diklofenak), amlodipin, modafinil, risperidon, klaritromycin, cefixim, famotidin, ondansetron, fexofenadin, kyselinu askorbovou, topiramát, sildenafil, triptany, donepezil a olanzapin. O významu těchto forem (tableta (ODT) či film (ODF)) v dnešní medicíně mj. svědčí počet odborných publikací, které se danou problematikou zabývají.

Léčivo podané v orodispergovatelné formě se uvolňuje z rychle (v řádu několika sekund) se rozpouštějících tablet, načež je absorbováno ponejvíce v oblasti dutiny ústní, hltanu a jícnu. Léčivá látka se vyhýbá efektu prvního průchodu (first-pass efekt), biologická dostupnost je tak výrazně vyšší a absorpce rychlejší (3, 4).

V roce 2008 došlo na fóru expertů Světové zdravotnické organizace (WHO) a Evropské lékové agentury (EMA) k odklonu od do té doby preferovaných tekutých lékových forem u dětských pacientů k pevným formám, tj. práškům, včetně právě zmiňované orodispergovatelné formy, a to počínaje věkem 2 let. Toto doporučení současně kopíruje vyšší požadavky na skladování a často horší stabilitu při vyšších teplotách v případě tekutých roztoků, s čímž přirozeně souvisejí i vyšší náklady (5).

ODT jsou vyráběny technologiemi vyžadujícími zahřátí (proces cukrové vaty (syn. candy floss) a jeho modifikace, metoda mokré granulace, extruze taveniny či sublimace) a technologiemi, které zahřátí nevyžadují (lyofilizace, přímá komprese či efervescentní systém). Jako pomocná látka je v případě ODT nejčastěji využíván manitol, mnohdy v kombinaci s dalšími excipienty za účelem zesílení schopnosti vázat se s účinnými látkami, respektive zlepšení vzájemné kompatibility (6). Připomeňme, že se manitol vyznačuje nízkou hygroskopicitou, což zajišťuje výslednou stabilitu během skladování srovnatelnou s běžnými tabletami. Výsledné rozpuštění vzniklých tablet je lepší než v případě jiných polyolů. I navzdory tomu, že chutná sladce, v mnohých případech je zapotřebí přidání chuťových korigencí, především u vysoce rozpustných látek (7). Z dalších desintegračních látek je vedle manitolu často využívána mikrokrytalická celulóza, povidon, erytritol, sojové polysacharidy či např. kroskarmelóza aj. (3, 8).

Hlavní pomocnou látkou u ODF je polymer, jenž může být přírodního nebo syntetického (např. karboxymethylcelulóza) původu. Typickým příkladem je přírodní polymer maltodextrin, bohatě využívaný ve farmaceutické i nutraceutické oblasti. ODF na bázi maltodextrinu obsahují změkčovač (glycerin, sorbitol, mannitol aj.), která zvyšují pružnost a snižují jejich křehkost. Samozřejmě součástí jsou též povrchově aktivní látky, plniva

(homopolymer či kopolymer vinylacetátu), aroma či sladidla apod. Adjustovány do této lékové formy mohou být hydrofilní i hydrofobní léčivé látky, a to až do 100 mg na jednotlivou dávku. Metoda odpařování rozpouštědla (solvent casting method) a extruze taveniny (hot-melt extrusion) jsou nejčastěji využívanými technikami pro přípravu ODF (9).

## Sildenafil v orodispergovatelné formě

Pacientům nově dostupný sildenafil ve formě ODF jako hlavní excipient obsahuje výše zmíněný maltodextrin, přičemž vyvinuty byly čtyři různé velikosti dávky (25, 50, 75 a 100 mg). Radicioni et al. popsal bioekvivalenci mezi ODF sildenafilem 100 mg a konvenčně podávanou 100mg potahovanou tabletou po podání jedné dávky. Všichni dobrovolníci potvrdili úplnou dezintegraci během 1 minuty po podání a většina subjektů hodnotila chutnost sildenafilu ODF jako dobrou/příjemnou (10).

Cocci et al. porovnávali 75mg filmy dispergovatelné v ústech vyrobené z maltodextrinu a 100mg potahované tablety, přičemž hodnotili účinnost a bezpečnost. Střední doba působení sildenafilu v této studii byla 20 minut. Veškeré formulace byly bezpečné a účinné, což naznačuje, že ODF lze používat zaměnitelně s konvenčními perorálními lékovými formami (11).

Užívání kteréhokoliv z inhibitorů PDE-5 v běžné praxi je bohužel ze strany sexuálního partnera spojováno s řadou mnohdy neopodstatněných obav (snížení osobního sex-appealu, vyšší riziko nevěry, vyšší riziko pro celkové či kardiovaskulární zdraví či vyšší riziko nechtěného početí), které od dalšího užívání pacienta odrazují (9). Kromě již výše zmíněných benefitů orálně dispergovatelných filmů budiž zmíněna i jednoduchá přenositelnost (schová se např. do peněženky), užívá se bez potřeby zapíjení, rychle se rozpadá a nevypadá jako tradiční pilulka – uvedené aspekty akcentují diskrétnost léčby, a tedy i spokojenost nemocných (12).

V současné době literatura uvádí protichůdné důkazy o možnosti absorpce sildenafilu sliznicí (ve studiích byl podáván sub- i supralingálně) po podání jako ODF, neboť se nedaří spolehlivě odlišit množství léčiva, které je vstřebáno v další části gastrointestinálního traktu po jeho polknutí. Téma je stále předmětem výzkumu a mělo by být dále hodnoceno v budoucích studiích.

Sildenafil adjustovaný do ODF je vhodný pro manipulaci po dobu alespoň 6 měsíců při teplotě 40 °C, po dobu alespoň 24 měsíců, pokud byl skladován při teplotě 25 a 30 °C a je dostatečně flexibilní tak, aby se s ním mohlo bez problémů manipulovat. Pouze omezené kolísání mechanických vlastností potvrdilo stabilitu filmu (9).

## Závěr

Formulace ODF na bázi maltodextrinu jsou flexibilní platformou pro adjustaci léčivé látky disponující různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, a to ve velmi širokém rozmezí velikostí dávky. ODF vyrobené na bázi maltodextrinu se v dosud realizovaných studiích vyznačovaly vynikajícími mechanickými vlastnostmi, chemickou a fyzikální stabilitou a dobrou chutí.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. European Association of Urology. 2023. Available on: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf> (last accessed: January 3, 2024).
- Irwin GM. Erectile Dysfunction. Prim Care. 2019 Jun;46(2):249-255.
- Goel H, Rai P, Rana V, Tiwary AK. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. Recent Pat Drug Deliv. Formul. 2008;2:258-274.
- Pfister WR, Ghosh TK. Orally disintegrating tablets: products, technologies and development issues. Pharm. Technol. 2005;29:136-150.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. Available on: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline> (last accessed: July 16, 2023).
- Stoltenberg I, Breikreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:462-469.
- Cram A, Breikreutz J, Desset-Brethes S, et al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int J Pharm 2009;365:1-3.
- Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. Acta Pharm 2011;61:117-139.
- Cupone IE, Sansone A, Marra F, et al. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutic Applications. Pharmaceutics. 2022 Sep 22;14(10):2011.
- Radicioni M, Castiglioni C, Giori A, et al. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers. Drug Des Devel Ther. 2017 Apr 11;11:1183-1192.
- Cocci A, Capece M, Cito G, et al. Effectiveness and Safety of Oro-Dispersible Sildenafil in a New Film Formulation for the Treatment of Erectile Dysfunction: Comparison Between Sildenafil 100-mg Film-Coated Tablet and 75-mg Oro-Dispersible Film. J Sex Med. 2017 Dec;14(12):1606-1611.
- Scaglione F, Donde S, Hassan TA, Jannini EA. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: Pharmacology and Clinical Impact of the Sildenafil Citrate Orodispersible Tablet Formulation. Clin Ther. 2017 Feb;39(2):370-377.

## ON-LINE KURZ

# Správná volba antibiotik



## PŘEDNÁŠKY

- ▶ **Která antibiotika preferujeme při antibiotické preskripci?**  
MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
- ▶ **Jak poznat, že pacient s respirační infekcí potřebuje antibiotika**  
MUDr. Lukáš Kohout
- ▶ **Která konkrétní antibiotika volit u jednotlivých syndromů**  
MUDr. Marek Štefan, MBA
- ▶ **Aktualizace doporučení pro antibiotickou léčbu akutního bakteriálního zánětu středouší v dětském věku – MUDr. Pavel Horník et al.**

## ODBORNÝ GARANT

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

## POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou infekčních nemocí a cestovní medicíny  
2. LF UK a FN Motol, Praha

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2023  
až listopad 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER

M.C.M.  
**KLOSTERFRAU**  
HEALTHCARE GROUP

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína  
pro praxi

Pediatric  
pro praxi



# Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin

Ondřej Viklický<sup>1</sup>, Vladimír Tesař<sup>2</sup>, Ivan Rychlík<sup>3</sup>, Martin Prázný<sup>4</sup>, Romana Ryšavá<sup>2</sup>, Richard Češka<sup>4</sup>, Martin Haluzík<sup>5</sup>, Petr Ošťádal<sup>6</sup>, Jan Krejčí<sup>7</sup>, Miloš Táborský<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika nefrologie, VFN a 1. LF UK, Praha

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

<sup>4</sup>III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

<sup>5</sup>Centrum diabetologie, IKEM, Praha

<sup>6</sup>Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>7</sup>I. interní kardiologická klinika, FN USA a LF MU, Brno

<sup>8</sup>I. interní kardiologická klinika FN, LF UP, Olomouc

V populaci diabetiků 2. typu je častěji než v běžné populaci diagnostikováno jak srdeční selhání, tak i chronické onemocnění ledvin (CKD). Screening CKD musí směřovat k časnému zachytu onemocnění s cílem zvrátit, nebo alespoň významně zpomalit jeho průběh a oddálit přechod do selhání ledvin s nutností chronické dialyzační anebo transplantační léčby. Finerenon je nesteroidní, selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru. Efekty finerenonu u nemocných s diabetem 2. typu byly zkoumány ve velkých registračních klinických studiích fáze III FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD a následně v jejich sdružené analýze FIDELITY. Na základě výsledků publikovaných prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s finerenonem je jeho použití u pacientů s CKD a diabetem 2. typu zmíněno v několika recentních doporučeních. Zástupci expertního panelu zahrnujícího Českou nefrologickou společnost, Českou diabetologickou společnost ČLS JEP, Českou internistickou společnost ČLS JEP a Českou kardiologickou společnost v souladu s recentními mezinárodními doporučeními považují finerenon za jeden z pilířů léčby pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu pro jeho nefroprotektivní a kardioprotektivní účinky.

**Klíčová slova:** finerenon, chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání, dialýza.

## Expert opinion of representatives of professional societies on the position of finerenone in the treatment of type 2 diabetics with chronic kidney disease

Both heart failure and chronic kidney disease (CKD) are detected more often in the type 2 diabetic population than in the general population. CKD screening should focus on its early detection to reverse, or at least significantly slow down its course and delay stage 5 CKD with the need for chronic dialysis or transplant treatment. Finerenone is a nonsteroidal, selective mineralocorticoid receptor antagonist. The effects of finerenone in patients with type 2 diabetes were investigated in the large registration phase III clinical trials FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD and subsequently in their pooled analysis FIDELITY. Based on the results of published prospective randomized controlled trials with finerenone, its use in patients with CKD and type 2

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha

[ondrej.viklicky@ikem.cz](mailto:ondrej.viklicky@ikem.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):44-48

Článek přijat redakcí: 15. 12. 2023

Článek přijat po recenzích: 22. 12. 2023

diabetes is mentioned in several recent recommendations. Representatives of an expert panel including the Czech Nephrological Society, the Czech Diabetological Society, the Czech Internal Medicine Society and the Czech Cardiology Society, in accordance with recent international recommendations, consider finerenone to be one of the pillars of the treatment of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes for its nephroprotective and cardioprotective effects.

**Key words:** finerenone, chronic kidney disease, heart failure, dialysis.

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) představuje ve vyspělých zemích významný medicínský a socioekonomický problém. Důvodem je jeho časté zastoupení v populaci, významný podíl CKD na zvýšení kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku závažných komplikací u dalších přidatných onemocnění, a to především u diabetiků, významné ekonomické náklady spojené s léčbou konečných stadií CKD a v neposlední řadě podstatně zhoršená kvalita života nemocných s pokročilými stadii CKD. Pro klasifikaci CKD je nutné vyšetření glomerulární filtrace (nejčastěji odhadem pomocí vzorce CKD-EPI) a stanovení albuminurie (poměru koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moči).

Onemocnění ledvin u diabetu 2. typu (T2D) je závažnou komplikací diabetu. Diabetes 2. typu je v současné době hlavní příčinou CKD v rozvinutých zemích. Průběh je charakterizován postupně zvyšující se albuminurií, proteinurií s hypertenzí a klesající renální funkcí. Současně s progresí CKD dochází i k nárůstu výskytu a k rozvoji dalších mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu. Screening CKD musí směřovat k časnému zachytu onemocnění s cílem zvrátit, nebo alespoň významně zpomalit jeho průběh a oddálit přechod do selhání ledvin s nutností chronické dialyzační anebo transplantační léčby (1). Na progresi CKD u diabetiků se podílí faktory metabolické, hemodynamické, prozánětlivé a profibrotické (2, 3).

Nemocní s diabetem 2. typu mají dvojnásobné riziko rozvoje srdečního selhání (se zachovalou i sníženou ejekční frakcí) (4). Optimální kontrola glykemie je jenom jednou z modalit pro snížení rizika srdečního selhání (HF), protože na urychlení ventrikulární remodelace se podílí rovněž endotelální dysfunkce a zhoršená perfuze myokardu s následkem tkáňové hypoxie.

V populaci diabetiků 2. typu je častěji než v běžné populaci diagnostikováno jak srdeční selhání, tak i chronické onemocnění ledvin. Přibližně třetina pacientů s chronickým srdečním selháním jsou diabetici a polovina z nich trpí rovněž CKD. V rozvoji obou onemocnění, CKD a srdečního selhání, se uplatňují mechanismy změněné sympatické regulace stejně tak jako zvýšená aktivita systému RAAS. Ze studií je známo, že albuminurie je zásadním markerem poškození drobných cév v glomerulu a je možno soudit, že odráží podobné patologické procesy také v myokardu. Proto se podstatně zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody právě u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin (5). Recentní klinické studie prokázaly, že redukce albuminurie přispívá ke snížení renálního i kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu (6, 7).

Data České nefrologické společnosti ukazují, že přibližně 45 % všech pacientů léčených dialyzačními metodami představují diabetici, což je v absolutním počtu téměř 2 500 dialyzovaných diabetiků ročně (8). Podobně retrospektivní analýza z let 2012–2018 ukázala na vzestup

prevalence srdečního selhání z 1 679/100 000 obyvatel v roce 2012 na 2 689/100 000 obyvatel v roce 2018 (9). 41,0 % těchto pacientů mělo současně diabetes 2. typu.

Ukazuje se tak, že jednou ze strategií léčby diabetiků 2. typu je časná detekce jak CKD, tak i srdečního selhání. V současnosti jsou k dispozici terapeutické postupy, které mohou zpomalit progresi CKD a rovněž snížit výskyt komplikací spojených se srdečním selháním.

## Finerenon

Finerenon je nesteroidní, selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR), který je aktivován aldosteronem a kortizolem a reguluje genovou transkripci. Jeho vazba na MR blokuje zapojení transkripčních koaktivátorů podílejících se na expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů (10). Tyto vlastnosti pravděpodobně přináší finerenonu přidanou hodnotu vůči dalším preparátům podávaným z nefroprotektivní indikace.

Efekty finerenonu u nemocných s diabetem 2. typu byly zkoumány ve velkých registračních klinických studiích fáze III FIDELIO-DKD (11) a FIGARO-DKD (12) a následně v jejich sdružené analýze FIDELITY (13). Ve sdružené analýze FIDELITY (13) bylo zahrnuto 13 026 randomizovaných pacientů s CKD a DM2, kteří byli léčeni optimalizovanou léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin (ARB). Cílem studií bylo zjistit vliv finerenonu, v porovnání s placebem, na progresi renálního a kardiovaskulárního onemocnění. K dispozici jsou nyní údaje při délce sledování 3 roky.

Kompozitní kardiovaskulární cíl zahrnoval úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (HHF) a byl zjištěn u 825 (12,7 %) pacientů v rameni s finerenonem a u 939 (14,4 %) pacientů v rameni s placebem. Došlo tak ke snížení rizika kompozitního KV cíle o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95;  $p = 0,0018$ ). Současně bylo pozorováno nižší riziko hospitalizací z důvodu srdečního selhání (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,92;  $p = 0,003$ ), které bylo v rameni s finerenonem sníženo o 22 %. Analyzovány byly rovněž předem specifikované podskupiny, jejichž výsledky byly konzistentní s výsledky pro celkovou studijní populaci, včetně pacientů souběžně užívajících SGLT2i anebo GLP-1.

V kompozitním renálním cíli (zahrnujícím trvalé snížení eGFR o  $\geq 57$  % v porovnání s výchozím stavem, selhání ledvin nebo renální úmrtí) bylo dosaženo signifikantního snížení rizika ve prospěch finerenonu o 23 % (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88;  $p = 0,0002$ ). Ke kompozitní příhodě došlo u 360 případů (5,5 %) léčených finerenonem oproti 465 (7,1 %) v rameni s placebem. Na výsledku se podílelo zejména snížení rizika trvalého  $\geq 57$  % poklesu eGFR o 30 % (HR 0,70; 95% CI 0,60–0,83;  $p < 0,0001$ ) a komponenta ESKD s redukcí rizika o 20 % (HR 0,80; 95% CI 0,64–0,99;  $p = 0,04$ ).

Podávání finerenonu bylo spojeno s 32% redukcí albuminurie (UACR) v porovnání s výchozí hodnotou oproti kontrolní skupině nemocných. Efekt byl hodnocen po 4 měsících léčby a přetrvával po celou další dobu sledování.

Z hlediska bezpečnosti měl finerenon předvídatelný účinek na hladiny draslíku v séru a ve 4. měsíci byl maximální rozdíl v průměrných sérových koncentracích kalemie mezi rameny 0,19 mmol/l. Finerenon měl rovněž mírný účinek na systolický krevní tlak (STK), rozdíl v průměrném STK mezi skupinami byl -3,0 mm Hg ve 12. měsíci a neovlivňoval glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Výskyt nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků mezi skupinami se významně nelišil. V rameni s finerenonem se častěji vyskytla hyperkalemie, byla však dobře zvládnutelná modifikací dávkovacího schématu. Velmi vzácně bylo třeba léčbu finerenonem z důvodu hyperkalemie předčasně ukončit (1,7 % finerenon vs. 0,6 % placebo). Fatální hyperkalemie se nevyskytla. Finerenon nevykazoval sexuální nežádoucí účinky (gynekomastie, hyperplazie prsu).

## Recentní odborná doporučení

Na základě výsledků publikovaných prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s finerenonem je jeho použití u pacientů s CKD a diabetem 2. typu zmíněno v několika recentních doporučeních:

### KDIGO 2022 (14)

Doporučení uvádí použití nesteroidního MRA finerenonu pro jeho prokázaný nefroprotektivní efekt u pacientů s diabetem 2. typu a eGFR > 0,42 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), s normální sérovou koncentrací draslíku a albuminurií (poměr koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moče, ACR > 3,39 mg/mmol (> 30 mg/g), kteří užívají maximální tolerovanou dávku inhibitoru RAS. Třída doporučení je 2A.

### HFA ESC 2023 (15)

Tento update doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2023 zahrnuje nové doporučení pro prevenci srdečního selhání u nemocných s T2D a CKD. Kromě doporučení léčby s SGLT2 inhibitory, dapagliflozinem a empagliflozinem, které vedlo ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality (třída doporučení IA), je nemocným s T2D, CKD a se srdečním selháním doporučeno užívat také finerenon, a to z důvodů snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání (třída doporučení 1A).

### Doporučení ADA 2022/2023 (16)

Doporučení Americké diabetologické asociace zmiňují finerenon jako vhodnou léčbu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a albuminurií, kteří mají zvýšené riziko KV příhod nebo progresu CKD. Cílem léčby s finerenonem je snížení rizika progresu CKD a výskytu KV příhod.

### Doporučení Americké endokrinologické společnosti (17)

Finerenon je doporučen u pacientů s diabetem 2. typu od eGFR 0,42 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), při normokalemii a ACR 3,39 mg/mmol (30 mg/g) a vyšší, při maximální tolerované dávce inhibitoru RAAS.

## Konsenzus ADA a KDIGO z roku 2022 (18)

V tomto materiálu je pacientům s diabetem typu 2 s eGFR ≥ 0,42 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), normokalemii a albuminurií > 3,39 mg/mmol (30 mg/g) navzdory maximální tolerované dávce RAASi doporučena léčba nesteroidním MRA.

Recentní doporučení kladou velký důraz na včasnou diagnostiku CKD a především zdůrazňují význam albuminurie (ACR), který se jeví jako optimální prediktor renálních i kardiálních komplikací i při ještě zachovalé eGFR (19, 20).

## Indikace léčby finerenonem v podmínkách ČR

Nemocní s diabetem 2. typu jsou léčeni v ambulancích praktických lékařů i u některých ambulantních specialistů, a to především diabetologů, internistů, kardiologů a nefrologů. Tito nemocní mají častěji přítomno chronické onemocnění ledvin definované buď snížením renální funkce pod 60 ml/min, anebo přítomností albuminurie. Tito nemocní mají také častěji přítomno chronické srdeční selhání. Pro většinu z těchto nemocných, za splnění indikačních podmínek, finerenon představuje šanci na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin, snížení albuminurie anebo na snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací, především hospitalizací pro srdeční selhání. Dle platných úhradových podmínek může preparát předepsat nefrolog, diabetolog a internista. Jistě lze v brzké budoucnosti očekávat také preskripci u kardiologů, především pro jeho efekty u nemocných s T2D, CKD a se srdečním selháním. Spolupráce praktických lékařů je ale zásadní. Po nasazení nebo zvýšení dávky finerenonu je nutné zkontrolovat eGFR a kalemii v odstupu 4 týdnů a případně upravit dávkování. A zde je právě klíčová role praktických lékařů, v jejichž ambulanci budou z větší části kontroly probíhat. Všechny nemocné s CKD 4. stadia, tedy s eGFR < 0,5 ml/s (< 30 ml/min) by současně měl sledovat také nefrolog. Ten by měl také zajistit přerušování terapie, pokud CKD přejde do terminálního stadia (eGFR < 0,25 ml/s, < 15 ml/min). Všichni předepisující lékaři by měli ověřit nežádoucí konkomitantní terapii, především silné inhibitory cytochromu CYP3A4, které mohou zvýšit plazmatické hladiny finerenonu a zvýšit tak hladinu draslíku, stejně jako ověřit užívání preparátů obsahujících draslík

## Úhrada finerenonu

V České republice je od 1. září 2023 léčba finerenonem plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění s následujícím omezením indikace (21):

Finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) stupně 3 a 4, s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 0,42 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) až méně než 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a albuminurií (ACR alespoň 33,9 mg/mmol, odpovídá 300 mg/g), kteří jsou:

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

**Kerendia® je doporučena pacientům s DM2 a CKD  
pro snížení rizika KV událostí a progresu CKD  
následujícími odbornými společnostmi:**

**AACE 2022 - A1<sup>1</sup>****KDIGO 2022 - 2A<sup>2</sup>****ADA 2023 - A<sup>3</sup>****ESC 2023 - IA<sup>4,5</sup>****ESH - IA<sup>6</sup>**

**3 pilíře léčby**  
u dospělých pacientů s DM2 a CKD

**Kerendia**  
finerenon**ACEi  
nebo  
ARB****SGLT2i****NESTEROIDNÍ  
MRA**

**Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD**

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i, inhibitor sodíkovno-glukózového kotransportéru 2.  
Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)  
Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 14(37):3627-3639; 6. Mancía G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022;19:100187

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.  
ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.  
**Název přípravku:** Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně, s hodnotou eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru  $\leq 4,8$  mmol/L, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru  $> 4,8$  až  $5,0$  mmol/L, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru  $> 5,0$  mmol/L, u pacientů s eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru  $> 5,5$  mmol/L, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru  $\leq 5,0$  mmol/L, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefrutem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nefinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravku Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz) nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.  
MA-M\_FIN-CZ-0028-1  
08/2023

1/2024 PP-KER-CZ-0213-1

Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika  
Receptce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz)

2. léčení maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 0,25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo do transplantace ledviny.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla nabídnuta k publikaci jinému médiu. **Střet zájmů:** OV, VT, MP, RČ, MT byli účastníky setkání poradní skupiny firmy Bayer týkající se managementu léčby pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, která se konala 23. 10. 2023 v Praze. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Pelikánová T, Viklický O, Rychlík I, et al. Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP: Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2017. Available from: [https://www.cskb.cz/res/file/doporučení/DM/dop\\_20170901\\_DKD.pdf](https://www.cskb.cz/res/file/doporučení/DM/dop_20170901_DKD.pdf)
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
- Mora-Fernández C, Domínguez-Pimente V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: From physiology to therapeutics. *Journal of Physiology*. 2014;18(592):3997-4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
- Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. *Circulation Research*, vol. 124, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins. 2019; Jan 04:121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- Ceriello A, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; Dec. 011 (20). BioMed Central Ltd, . doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.
- Marcovecchio ML, et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;6(52):1173-1181. , doi: 10.1007/s00125-009-1327-6.
- Mauer M, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;1(361):40-51. doi: 10.1056/NEJMoa0808400
- Č. nefrologická Společnost: Dialyzační statistika. Available from: <https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>
- Táborský 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*. Oct 2021;5(8):3800-08. doi: 10.1002/ehf2.13559.
- SPC přípravku Kerendia. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_cs.pdf) (cited 1.11. 2023)
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956
- 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. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement\_1):S175-S184. <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022 Oct;28(10):923-1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.
- Pasternak M, et al. Association of Albuminuria and Regression of Chronic Kidney Disease in Adults With Newly Diagnosed Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. Aug. 2022;8(5):e2225821. , doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25821.
- Lezaic V. Albuminuria as a Biomarker of the Renal Disease, in *Biomarkers in Kidney Disease*, Springer Netherlands, 2015, pp. 1-18. doi: 10.1007/978-94-007-7743-9\_31-1.
- www.sukl.cz (cited 1.11. 2023)

## Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 1/2024 je navíc suppelementum **Zaznělo na XXX. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP.**

Najdete v něm přehledná shrnutí několika zajímavých bloků z podzimního kongresu České internistické společnosti v Brně. Věříme, že pro vás připomenutí této významné internistické akce bude přínosné.



# Novinky v inzulinové léčbě

**Dominika Mačáková, Ondřej Krystyník, Ľubica Cibičková, David Karásek**

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

Ačkoliv již uplynulo více než 100 let od objevení inzulinu, je tento tělu vlastní hormon i lék základním pilířem v léčbě diabetu a pomocí moderních postupů se snažíme jeho podávání co nejvíc uzpůsobit jeho fyziologickému působení. K tomu nám pomáhá jednak pozměněná farmakokinetika krátkodobých inzulinových analog, které více kopírují fyziologickou křivku uvolnění inzulinu po příjmu stravy, jednak prodloužení účinku bazálních inzulinových analog a jejich plošší farmakokinetický profil. Díky těmto modifikacím jsme schopni léčbu diabetiků individualizovat, dosáhnout lepší kompenzace a ovlivnit riziko akutních i pozdních diabetických komplikací.

**Klíčová slova:** inzulin, inzulinová analoga, diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu.

## News in insulin treatment

Although more than 100 years have passed since the discovery of insulin, this body's own hormone and drug is still widely used in the treatment of diabetes. With the help of modern procedures we try to adapt its administration to the physiological state as much as possible. The changed pharmacokinetics of rapid-acting insulin analogs, which closely copies the physiological curve of insulin release after food intake, helps us. And we also add prolonged effect of basal insulin analogs and their flatter pharmacokinetic profile. Thanks to these modifications, we are able to individualize the treatment of diabetes, achieve better compensation and lower the risk of late diabetic complications.

**Key words:** insulin, insulin analogs, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

## Úvod

Inzulin je jedním ze základních stavebních kamenů léčby diabetu. Je nezastupitelný v léčbě pacientů s diabetem 1. typu a nadále zůstává důležitou součástí léčby pacientů s diabetem 2. typu zvláště v pokročilejších fázích onemocnění nebo u pacientů s dalšími komorbiditami znemožňujícími terapii jinými antidiabetiky. Dále je užíván i v léčbě jiných druhů diabetu (pankreatogenní, gestační...). V moderní medicíně, kde se snažíme stále více individualizovat léčbu dle potřeb nebo přání pacienta, nám vývoj nových inzulinových preparátů dovoluje vytvářet léčebné režimy přímo na míru.

## Typy inzulinů

Dnešní farmakoterapie nám nabízí širokou škálu inzulinových preparátů, ať už humánních inzulinů, nebo inzulinových analog, které primárně dělíme podle doby účinku na bazální inzuliny a prandiální inzuliny. Dále existují ještě varianty zahrnující oba dva typy inzulinů v jednom injekčním peru (premixované inzuliny) a kombinace bazálního inzulinu

se subkutánně podávaným GLP-1 receptorovým agonistou (GLP-1RA). V tabulkách 1 a 2 jsou pro srovnání uvedeny přibližné časy začátku působení inzulinu, vrchol účinku, doba trvání a způsob podávání. Vždy ale musíme vzít v úvahu individuální variabilitu mezi pacienty, kterou může ovlivnit například objem podaného inzulinu, místo vpichu nebo technika aplikace.

Bazální inzuliny slouží k pokrytí bazální inzulinové potřeby. Suprimují noční jaterní glukoneogenezu, což vede k zajištění normoglykemie nalačno. Léta užívaný humánní NPH (neutrol protamine Hagedorn) ustupuje do pozadí a místo něj do terapie volíme inzulinová analoga. Ačkoliv je efekt humánního inzulinu versus inzulinového analogu na hladinu HbA<sub>1c</sub> srovnatelný, některé meta-analýzy zaznamenaly nižší výskyt celkové nebo noční hypoglykemie u pacientů léčených analogy (1). Meta-analýza z roku 2020 zahrnující 24 randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily účinky inzulinových analog (glargin U-100, detemir) versus NPH, prokázala dosažení podobné kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub>). Pacienti léčení bazálními analogy měli méně hypogly-

**Tab. 1.** Bazální inzuliny

	Začátek účinku	Vrchol účinku	Délka účinku	Noční hypoglykemie	Způsob podání
<b>NPH (neutrol protamine Hagedorn) Humulin N Insulatard</b>	1–2 h	4–12 h	18–24 h	+ -	1–2×/den
<b>Detemir Levemir</b>	1–2 h	6–8 h	až 24 h (delší doba účinku v závislosti na dávce)	-	1–2×/den
<b>Glargin U-100 Lantus Abasaglar Semglee Glargin U-300 Toujeo</b>	60–90 min	stabilní hladina bez vrcholu	20–24 h (delší doba účinku v závislosti na dávce u glarginu U-100) až 36 h u glarginu U-300	-	1× ráno nebo večer (u glarginu U-300 1× kdykoliv během dne)
<b>Degludec (U-100, U-200) Tresiba</b>	30–90 min	stabilní hladina bez vrcholu	42 h	-	1× kdykoliv během dne
<b>Icodec</b>	maximum účinku za 16 h	stabilní hladina bez vrcholu	týden	-	1× týdně
<b>Efsitora alfa</b>	maximum účinku za 48 h	stabilní hladina bez vrcholu	až 17 dní	-	1× týdně

**Tab. 2.** Prandiální inzuliny

	Začátek účinku	Vrchol účinku	Délka účinku	Doba podání před jídlem
<b>Humánní inzulín (R) Humulin R, Actrapid</b>	30–60 min	2–5 h	5–8 h	30 min
<b>Lispro Humalog</b>	15–30 min	30–90 min	3–5 h	15 min
<b>Aspart Novorapid</b>	10–20 min	40–50 min	3–5 h	5–10 min
<b>Glulisine Apidra</b>	20–30 min	30–90 min	1–2,5 h	15 min před nebo do 20 min po jídle
<b>Lispro – aabc (+ treprostnil a citrát pro rychlou absorpci) Lyumjev</b>	minuty	1–2 h	3–5 h	se začátkem jídla nebo do 20 min po jídle
<b>Aspart (+ niacinamid pro rychlou absorpci) Fiasp</b>	minuty	1–3 h	3–5 h	se začátkem jídla nebo do 20 min po jídle

kemií než pacienti léčení NPH inzulínem. Při použití inzulínu detemir byla dokonce nižší incidence závažných hypoglykemií, ale vzhledem k jejich celkově nízkému počtu je obtížné benefit detemiru na výskyt těžkých hypoglykemií zobecnit (1). Pokud bychom srovnávali inzulínová analoga mezi sebou, pak jejich účinek na snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu je taktéž podobný. Metaanalýza z roku 2022 zahrnující přes 19 tisíc pacientů s diabetem 1. i 2. typu zkoumala inzulín degludec versus jiná inzulínová analoga (detemir, glargin). Ačkoliv zde nebyl prokázán signifikantní rozdíl v redukci HbA1c, vliv na redukci lačné glykemie (FPG) byl vyšší u inzulínu degludec. Během studií byl také zaznamenán nižší počet celkových a nočních hypoglykemií u inzulínu degludec ve srovnání s inzulínem glargin a detemir, zatímco rozdíl ve výskytu těžkých hypoglykemií nebyl významný (2). V minulosti byl glykovaný hemoglobin jediným referenčním parametrem hodnotícím kompenzaci diabetu a riziko dalších komplikací. V poslední době se v klinické praxi ale stále více uplatňuje nový dynamický parametr pro kontrolu glykemie. Tím je glykemická variabilita, která hodnotí kolísání glykemie v čase. Bylo prokázáno, že vysoká glykemická variabilita má škodlivější účinky než trvalá hyperglykemie a že je spojena s rizikem

mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu, hypoglykemie a celkové mortality (3). Metaanalýza čítající přes 8 tisíc osob hodnotila glykemickou variabilitu u pacientů s diabetem 1. i 2. typu léčených inzulínem degludec versus glargin. Na základě provedených studií bylo prokázáno, že oba tyto inzulíny jsou srovnatelné v mnohých parametrech glykemické variability. Inzulín degludec ale více ovlivňuje variabilitu lačné glykemie. Nicméně, u pacientů s diabetem 2. typu měl inzulín degludec sice delší čas v cílovém rozmezí (čas strávený v rozmezí glykemií 4–10 mmol/l = time in range – TIR) oproti inzulínu glargin (U-100) ale ne oproti inzulínu glargin v koncentrované formě (U-300) (4). TIR neboli čas strávený v cílových hodnotách glykemií je parametr vycházející z dat z CGM (kontinuální monitorace glykemie) a ukazuje, kolik času strávil pacient v cílovém glykemickém pásmu za sledované období. Tento parametr nás reálněji informuje o úrovni glykemické kontroly pacienta.

Inzulín icodec (dosud nedostupný na našem trhu) je bazální analog lidského inzulínu se třemi substitucemi v aminokyselinové struktuře a připojeným řetězcem C20 ikosan mastné dikyseliny, který této molekule umožňuje reverzibilní vazbu na albumin (podobně jako detemir), čímž se jeho poločas prodlužuje na přibližně 196 hodin (7 dnů). Ustáleného

stavu dosahuje po 3–4 aplikacích 1× týdně (5). Dle studie ONWARDS (klinický program 1–6) má jedna jednotka inzulínu icodec stejný efekt na snížení hladiny glukózy jako jedna jednotka jiného denního bazálního analoga a výsledná týdenní dávka tedy odpovídá sedminásobku dávky denního bazálního inzulínu (6). Klinické farmakologické studie ale naznačují, že při přechodu z denního na týdenní bazální inzulín bude nutné přidání doplňkové nasycovací dávky inzulínu icodec k první dávce, abychom zabránili přechodnému zhoršení kompenzace diabetu, než se vytvoří ustálený stav. Dalším novým bazálním inzulínem ve vývoji je efsitora alfa. Jedná se o fúzní protein kombinující novou jednořetězcovou variantu inzulínu s doménou Fc lidského IgG2 a je určený k podávání 1× týdně. Tento inzulín má taktéž plochý profil účinku a jeho poločas je 17 dnů (7).

Prandiální inzuliny používáme k ovlivnění glykémie po jídle. Jsou samozřejmě nezbytnou součástí léčby diabetiků 1. typu a u pacientů s diabetem 2. typu k nim přistupujeme v situacích, kdy už samotná režimová a dietní opatření v kombinaci s jinými neinzulinovými antidiabetiky nestačí. Ačkoliv u pacientů s diabetem 2. typu obvykle začínáme bazálním inzulínem k ovlivnění lačné glykémie, s progresí onemocnění a postupnou nedostatečnou funkcí beta-buněk pankreatu musíme přistoupit k léčbě prandiálními inzulíny. K dispozici máme buď humánní inzuliny, nebo rychle působící inzulínová analoga. Na rozdíl od humánního inzulínu mají inzulínová analoga pozměněnou molekulární strukturu, což má za následek odlišné farmakokinetické profily. Když je humánní inzulín podán subkutánně, plazmatická koncentrace dosahuje vrcholu za 2–4 hodiny, na rozdíl od mnohem dřívějšího vrcholu plazmatického endogenního inzulínu u nediabetiků po požití jídla. Rychle působící inzulínová analoga jsou vstřebávána rychleji, dosahují dvakrát vyšších maximálních plazmatických koncentrací, a to přibližně za poloviční dobu než humánní inzulín (8). Výhody inzulínových analogů tedy spočívají v možnosti aplikace 5–15 minut před nebo ihned po jídle (na rozdíl od humánního inzulínu, který vyžaduje aplikaci nejméně 30 minut před jídlem), abychom dosáhli optimálních postprandiálních glykemií. Dále mají kratší dobu účinku, čímž zredukujeme možné postprandiální hypoglykémie, které mohou nastat v odstupu několika hodin po jídle. Navíc je můžeme lépe využít ke korekci neočekávaných vysokých glykemií v průběhu dne. V tabulce 2 jsou uvedeny jejich farmakokinetické vlastnosti ke srovnání.

Pokud bychom hodnotili efekt inzulínových analogů versus humánního inzulínu na hladinu glykovaného hemoglobinu, pak z meta-analýzy z roku 2018 vyplývá, že rozdíl v obou zkoumaných skupinách pacientů s diabetem 2. typu byl minimální (průměr rozdílu v hodnotách HbA1c = mean difference – MD přibližně 0,03 %) (9). Obdobná studie pak hodnotila tyto parametry u pacientů s diabetem 1. typu, a tam byl prokázán pouze malý benefit u pacientů léčených inzulínovými analogy (HbA1c MD přibližně –0,15 %). Dále nebyl u inzulínových analogů prokázán vliv na redukci těžké hypoglykémie. Pouze ve dvou z devíti zkoumaných studií došlo k významné redukci noční hypoglykémie u inzulínových analogů (10). Problémem ale byla kvalita těchto randomizovaných kontrolovaných studií. Nicméně novější studie z roku 2020 prokázala významně vyšší účinnost inzulínových analogů na postprandiální glykémii (PPG) u pacientů s diabetem 1. typu (nesignifikantní u pacientů s diabetem

2. typu), stejně jako vyšší efektivitu na redukci glykovaného hemoglobinu u pacientů s diabetem 1. typu (opět nesignifikantní u diabetiků 2. typu) (11). Hladiny PPG jsou důležitým měřítkem celkové metabolické kontroly diabetu a snížením PPG lze dosáhnout nižší glykemické variability, která následně ovlivňuje rozvoj diabetických komplikací. Recentní data tedy ukazují, že zvláště u pacientů s diabetem mellitus 1. typu jsou inzulínová analoga účinnější a mohou zajistit těsnější kompenzaci. Zatím ale nemáme k dispozici studie, které by hodnotily jejich vliv na rozvoj pozdních komplikací diabetu nebo mortalitu.

Ultra rychle působící inzulínová analoga vznikla modifikací rychle působících inzulínových analogů, která umožňuje jejich rychlejší absorpci. Můžeme je podávat zároveň s jídlem nebo dle doporučení dokonce do 20 minut po skončení jídla. Praktické zkušenosti nicméně ukazují, že podání těchto inzulínů je výhodnější zároveň s jídlem, nejpozději při dojení, a to jedině při nízké/normoglykémii před jídlem. Jedná se o rychlejší inzulín aspart, u něhož došlo k přidání niacinamidu pro rychlejší absorpci a L-argininu ke zlepšení stability. Tyto přídavné látky umožňují, že se v krevním oběhu objeví již za 2,5 minuty oproti 5,2 minutám u klasického inzulínu aspart (12). U pacientů s diabetem 1. typu mají oba dva inzulíny aspart srovnatelný vliv na hodnotu HbA1c, ale ultra rychlý aspart více ovlivní postprandiální glykémii 1 hodinu po jídle, ale již nesignifikantně glykémii 2 hodiny po jídle (13). Druhým zástupcem této skupiny je inzulín lispro-aabc, který vznikl přidáním treprostinilu a citrátu ke zlepšení absorpce. Treprostinil je analog prostacyklinu, který zlepšuje absorpci prostřednictvím lokální vazodilatace, a citrát umožňuje rychlejší absorpci prostřednictvím lokální vaskulární permeability (14). Tento inzulín se objeví v krevním oběhu přibližně za 1 minutu, což je o 14 minut dříve u diabetiků 1. typu a o 11 minut dříve u diabetiků 2. typu ve srovnání s klasickým inzulínem lispro (15). Obdobně jako u rychlého inzulínu aspart nebyl ani zde prokázán vliv na snížení HbA1c proti klasickému inzulínu lispro, ale významně ovlivnil postprandiální glykémii 1 a 2 hodiny po jídle u diabetiků 1. i 2. typu (15, 16).

Premixované inzuliny (Ryzodec, Humalog Mix 25, Humalog Mix 50, Humulin M3, Novomix 30) jsou komerčně dostupné inzuliny, které v jednom peru obsahují jak bazální, tak prandiální inzulín v různém poměru. Výhodou je možnost aplikace inzulínu 2× denně, ale nevýhodou omezená flexibilita podávaných dávek. Jsou vhodné u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají pravidelný každodenní režim a u nichž nemáme tak přísně nastavené cílové glykémie. Pokud bychom chtěli srovnat bezpečnost a efektivitu premixovaných inzulínů versus režimů bazál-bolus, pak se můžeme podívat na meta-analýzu zahrnující 5 255 pacientů s diabetem 2. typu, která neprokázala významný rozdíl v hodnotách glykovaného hemoglobinu, výskytu hypoglykémie nebo ve váhovém přírůstku (17). Naproti tomu studie hodnotí glykemickou variabilitu pomocí CGM (kontinuální monitorace glykémie) u pacientů užívajících premixované inzuliny versus bazální inzulín ukázala sice srovnatelné hodnoty HbA1c v obou větvích, ale glykemická variabilita byla nižší ve větvi léčené jen bazálním inzulínem (18).

Kombinovaná injekční antidiabetická terapie – receptorový agonista glukagon-like peptid-1 (GLP1-RA) + bazální inzulínový analog (liraglutid + degludec Xultophy, lixisenatid + glargin 100 U/ml Suliqa) je další možností uplatnění inzulínových analogů v terapii diabetu 2. typu.

Existují dva komerčně dostupné přípravky, jejichž účinnost je dle studií srovnatelná (HbA1c a lačná glykemie) (19). Pouze přírůstek hmotnosti může být nižší u kombinace liraglutid + degludec (iDegLira) oproti preparátu obsahujícímu lixisenatid + glargin (iGlarLixi) (19).

## Diabetes mellitus 1. typu

Inzulin hraje v léčbě pacientů s diabetem 1. typu nezastupitelnou roli. Moderní inzuliny nám umožňují vytvořit pro pacienty individualizované inzulínové režimy, posilovat aktivní roli pacienta v léčbě a přizpůsobovat se měnícím se denním režimům nebo aktivitám pacienta. Inzulínem volby jsou inzulínová analoga pro nižší riziko hypoglykemií, nízkou mezidenní variabilitu a lepší farmakokinetiku, která více kopíruje fyziologický stav.

Diabetes mellitus 1. typu je nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku a ačkoliv se diagnostikuje i v dospělosti, pacienti s ním často prožijí většinu života. Naším cílem je jednak dosahovat co nejlepší kompenzace, abychom zabránili rozvoji komplikací, a jednak volit takovou léčbu, která pacientům usnadní každodenní život. V moderní diabetologii se proto postupně přesouváme od klasických režimů bazál-bolus k terapii inzulínovou pumpou, zvláště s použitím tzv. chytrých inzulínových pump (AID – automatic insulin delivery system) v kombinaci s CGM (kontinuální monitorací glykemie) pomocí glukózových senzorů. Moderní inzulínové pumpy komunikují s CGM a na základě těchto sdílených dat jsou schopné upravovat dávkování inzulínu za vniku uzavřených okruhů (20). Podání prandiální dávky inzulínu je ale stále v režii pacienta, který zadává množství sacharidů obsažených v jídle do bolusového kalkulátoru pumpy. Do inzulínových pump volíme výhradně rychlá nebo ultra rychlá inzulínová analoga.

## Diabetes mellitus 2. typu

V současné diabetologii zažíváme prudký rozvoj farmakoterapie, jejímž cílem je nejen ovlivnění glykemií, ale také zlepšení kvality života a zabránění případným komplikacím. U pacientů s diabetem 2. typu máme na výběr širokou škálu antidiabetik, které kromě efektu na zlepšení kompenzace nabízejí i vliv na snížení kardiorenálního rizika, což může značným způsobem ovlivnit další osud pacienta.

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu by měli být primárně léčeni neinzulínovými antidiabetiky. Dle doporučení ADA z roku 2022 (Obr. 1) bychom měli u pacientů s DM 2. typu v první řadě zhodnotit komorbiditu a cíle naší léčby. U pacientů s již přítomným nebo vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, srdečním selháním nebo chronickým onemocněním ledvin bychom měli přistoupit k terapii preparáty, které snižují kardiorenální riziko (SGLT2i, GLP1-RA). V České republice samozřejmě s přihlédnutím k úhradovým kritériím pojištěn. V situacích, kdy pacient nesplňuje úhradová kritéria, ale splňuje medicínskou indikaci a z léčby by profitoval, je vhodné tyto léky pacientovi nabídnout, ať už v základní úhradě, nebo v úhradě pacientem. V případě neuspokojivé kompenzace (nejčastěji při dvoj- nebo trojkombinaci neinzulínových antidiabetik v maximální tolerované dávce) nebo při přítomnosti kontraindikací této léčby, volíme terapii inzulínem, vždy v kombinaci s metforminem (pokud není kontraindikován). Vzhledem k možnému váhovému přírůstku a riziku hypoglykemie se snažíme o podávání co nejnižší účinné dávky inzulínu (21).

Možnosti inzulínové léčby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu:

- Středně dlouze nebo dlouhodobě působící analog aplikovaný na noc s titrací dle hodnoty ranní lačné glykemie. Vzhledem k dlouhému poločasů dlouhodobě působících analog 2. generace je možné je podávat i ráno nebo kdykoliv během dne.
- Režim bazál plus může být přechodným krokem mezi aplikací bazálního inzulínu 1x denně a intenzifikovaným inzulínovým režimem. K bazálnímu inzulínu přidáme jedenkrát denně dávku prandiálního inzulínu, a tu aplikujeme k největšímu jídlu v průběhu dne. Je vhodný pro pacienty, kteří jsou zvyklí na jedno velké jídlo denně a odmítají více denních dávek inzulínu.
- Intenzifikovaný inzulínový režim (bazál-bolus), kdy k bazálnímu inzulínu přidáváme krátce působící humánní inzulín nebo inzulínový analog ke korekci postprandiálních glykemií. Snažíme se o minimalizaci celkové dávky inzulínu.

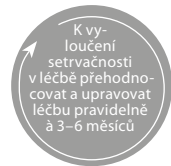
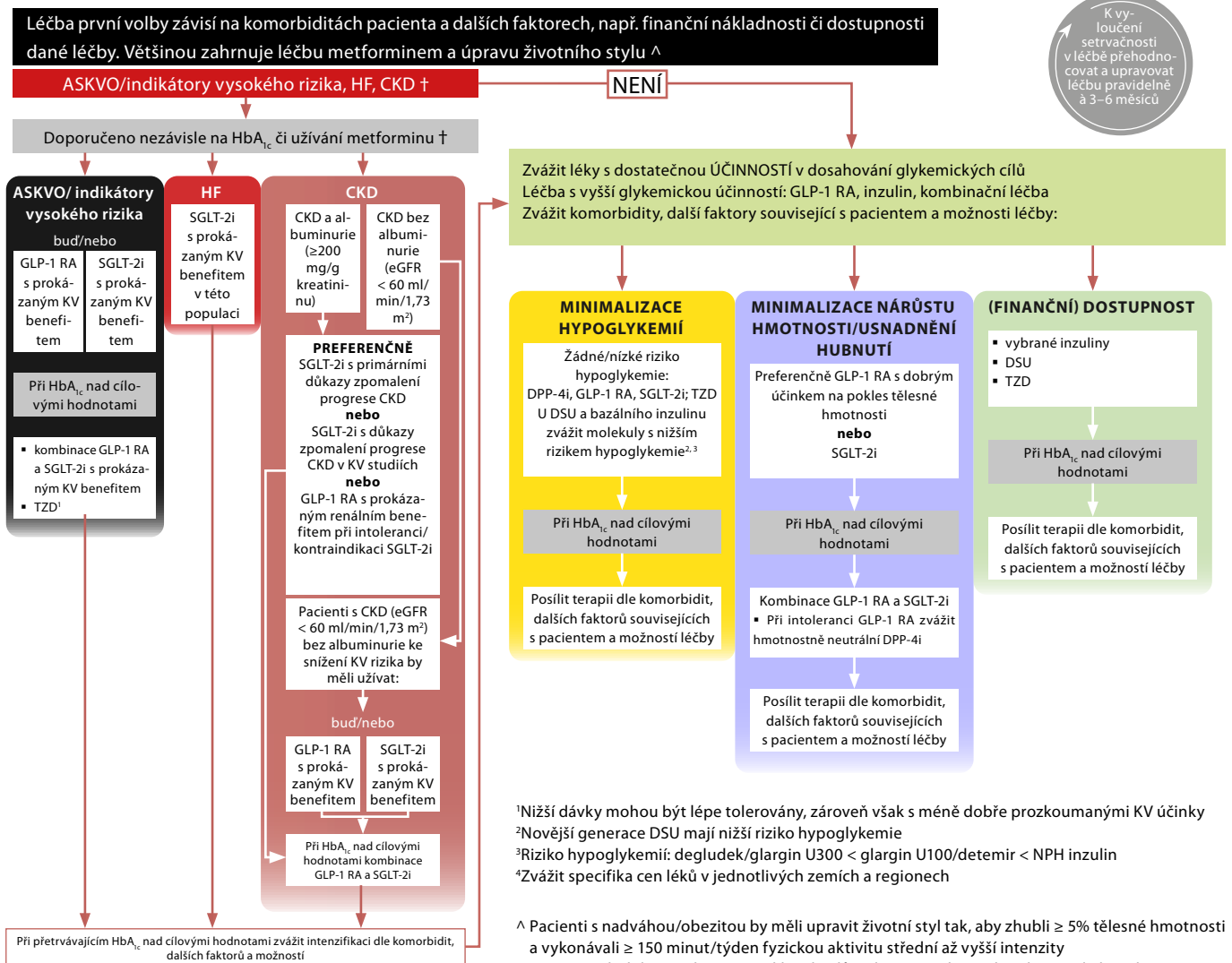
U nově diagnostikovaných pacientů s DM 2. typu s vysokými hodnotami glykemií (nad 15–20 mmol/l) můžeme touto léčbou začít, a to za hospitalizace, nebo cestou diabetologické ambulance (včetně důsledné edukace a zajištění monitorace glykemií). Bylo prokázáno, že krátkodobá intenzivní léčba inzulínem po stanovení diagnózy diabetu 2. typu vede ke zlepšení funkce beta-buněk pankreatu a zpomalení progresu onemocnění (22–24). Dále ale není asociována s poklesem rizika makrovaskulárních komplikací diabetu (25). Toto potvrzuje i studie ORIGIN, kde nebyl prokázán vliv terapie inzulínem (glargin U-100) na redukcii makrovaskulárních komplikací (26). Stejně tak studie GRADE hodnotící populaci s nízkým kardiovaskulárním rizikem neprokázala vliv terapie inzulínem glargin na pozdější výskyt kardiovaskulárních komplikací (27). Po zlepšení kompenzace je tedy naším cílem postupné převedení pacientů z inzulínu na jiná antidiabetika, nejsou-li kontraindikována. K deintenzifikaci terapie diabetu 2. typu se nabízí místo inzulínu náhrada GLP1-RA, což je spojeno se zlepšením glykemické kontroly i úbytkem tělesné hmotnosti (28).

- Kombinovaná injekční antidiabetická terapie (GLP1-RA + bazální inzulínový analog). Výhodou této terapie je subkutánní aplikace 1x denně a menší potřeba selfmonitoringu glykemií. V porovnání s režimem bazál-bolus byl ve studii DUAL VII při terapii iDegLira (degludec + liraglutid) prokázán obdobný vliv na snížení hladiny Hb1Ac, ale signifikantně nižší výskyt hypoglykemií a snížení tělesné hmotnosti (29).
- Premixované inzuliny v konvenčním režimu 1–2x denně. Tuto terapii již využíváme zřídka, nejčastěji u strašících pacientů s již vyhasínající sekrecí inzulínu. Tito pacienti často vyžadují asistenci při aplikaci inzulínu bez nutnosti těsné kompenzace diabetu.

## Závěr

Široký rozvoj farmakologie v diabetologii nám umožňuje volit terapii přímo na míru pacienta a zároveň dosahovat lepších medicínských cílů. V budoucnu jistě čekáme další studie, které nám pomocí CGM ukáží, jak můžeme lépe ovlivnit glykemickou variabilitu a následně doufejme i vznik pozdních diabetických komplikací.

**Obr. 1.** Doporučení k užívání antidiabetik v léčbě diabetes mellitus 2. typu dle standardů ADA z roku 2022



Zdroj: Škrha J. Co nového přinášejí ADA standardy péče o pacienty s diabetes z roku 2022? Vnitř Lék. 2022;68(2):85-88. doi: 10.36290/vnl.2022.017.  
Přeloženo a přepracováno MUDr. Janem Škrhou jr., Ph.D., za spolupráci a poskytnutí schématu autorka děkuje.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR – RVO (FNOL, 00098892) a grantem IGA LF 2023 002..  
**Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al. (Ultra-) long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 9;11(11):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4. PMID:
- Dong ZY, Feng JH, Zhang JF. Efficacy and Tolerability of Insulin Degludec Versus Other Long-acting Basal Insulin Analogues in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2022 Nov;44(11):1520-1533. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.012. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36763996.
- Zhou Z, Sun B, Huang S, et al. Glycemic Variability: Adverse Clinical Outcomes and How to Improve It? Cardiovasc Diabetol. 2020;19:102. doi: 10.1186/s12933-020-01085-6
- Yang Y, Long C, Li T, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 26;13:890090. doi: 10.3389/fendo.2022.890090. PMID: 35721710; PMCID: PMC9204495
- Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: A new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e002301. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002301.
- Phillis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. Diabetes Obes Metab. 2022;25:331-41. doi: 10.1111/dom.14871
- Heise T, Chien J, Beals JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. Diabetes Obes Metab 2023;25:1080-90

8. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. (Lys(B28), Pro(B29))-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
9. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 17;12(12):CD013228. doi: 10.1002/14651858.CD013228. PMID: 30556900; PMCID: PMC6517032.
10. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 30;2016(6):CD012161. doi: 10.1002/14651858.CD012161. PMID: 27362975;
11. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020 Mar;11(3):573-584. doi: 10.1007/s13300-019-00732-w. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873857; PMCID: PMC7048883.
12. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682-688
13. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1148-1155
14. Pratt E, Leohr J, Heilmann C, et al. Treprostinil causes local vasodilation, is well tolerated, and results in faster absorption of insulin lispro [Abstract]. *Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):A253
15. Michael MD, Zhang C, Siesky AM, et al. Exploration of the mechanism of accelerated absorption for a novel insulin lispro formulation. *Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):A250
16. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020;43:2991-2998
17. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016;51:417-428. doi: 10.1007/s12020-015-0718-3.
18. Wang H, Zhou Y, Wang Y, et al. Basal Insulin Reduces Glucose Variability and Hypoglycaemia Compared to Premixed Insulin in Type 2 Diabetes Patients: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring Systems. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 27;13:791439. doi: 10.3389/fendo.2022.791439. PMID: 35574003; PMCID: PMC9092280.
19. Visolyi GÁ, Domján BA, Svébis MM, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Commercially Available Fixed-Ratio Combinations of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Glargine/Lixisenatide: A Network Meta-analysis. *Can J Diabetes*. 2023 Jun;47(4):368-377. doi: 10.1007/s13300-021-01185-w. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Mar 14; PMID: 34894328; PMCID: PMC8991286.
20. Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, Škrha J. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. 2019
21. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2.typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. 2018
22. Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab*. 2014 Dec;40(6):391-9. doi: 10.1016/j.diabet.2014.08.006. PMID: 25451189.
23. Zhang W, Wang H, Liu F, et al. Effects of Early Intensive Insulin Therapy on Endothelial Progenitor Cells in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022 Apr;13(4):679-690. doi: 10.1007/s13300-021-01185-w. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Mar 14; PMID: 34894328; PMCID: PMC8991286.
24. Stojanovic J, Andjelic-Jelic M, Vuksanovic M, et al. The effects of early short-term insulin treatment vs. glimepiride on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with HbA1c above 9. *Turk J Med Sci*. 2023 Apr;53(2):552-562. doi: 10.55730/1300-0144.5616. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37476884; PMCID: PMC10387975.
25. Jeon HL, Kim W, Kim B, et al. Relationship between the early initiation of insulin treatment and diabetic complications in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus in Korea: A nationwide cohort study. *J Diabetes Investig*. 2022 May;13(5):830-838. doi: 10.1111/jdi.13719. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34825507; PMCID: PMC9077737.
26. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
27. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia reduction in Type 2 Diabetes – Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022;387:1075.
28. Falchetta P, Nicolì F, Citro F, et al. De-intensification of basal-bolus insulin regimen after initiation of a GLP-1 RA improves glycaemic control and promotes weight loss in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2023;60(1):53-60. doi: 10.1007/s00592-022-01974-0.
29. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009-1016. doi: 10.2337/dc17-1114.

## KNÍŽNÍ NOVINKA



### Vnitřní lékařství I. díl

Petr Widimský, Ivan Rychlík a kol.

První díl učebnice vnitřního lékařství patří v každé generaci ke klíčovým publikacím vzdělávání mladých lékařů velkého počtu oborů. Vzhledem k velkému rozsahu oboru je problémem učebnic z posledních let buď neúměrný rozsah knihy nebo přílišná simplifikace, která komplikuje složení specializačních zkoušek v interním kmeni a neumožňuje následující využití pro vlastní ambulanci či klinickou praxi.

Nová učebnice je koncipována jako kniha velmi praktická a zejména přátelská k čtenáři, text je informačně bohatý, ale stručný. Teoretické informace (patofyziologie) jsou omezeny na minimum, důraz je kladen na diagnostiku a léčbu, včetně problematiky akutních situací.

Knihy je bohatě ilustrována, autoři se řídí principem, že jedna dobrá ilustrace má hodnotu desítek stran textu.

Maxdorf 2023, 608 str., edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-780-8

Cena: 1995 Kč

Formát: 200 × 265 mm, pevná

# Koincidence jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci

Lucie Krausová<sup>1</sup>, Mikuláš Kosák<sup>1</sup>, Petr Hříbek<sup>1</sup>, David Netuka<sup>2</sup>, Václav Masopust<sup>2</sup>, Tomáš Tůma<sup>3</sup>, Soňa Fraňková<sup>4</sup>, Petr Urbánek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

<sup>2</sup>Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

<sup>3</sup>Radiodiagnostické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

<sup>4</sup>Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Jaterní cirhóza i Cushingův syndrom jsou izolovaná onemocnění s charakteristickým klinickým obrazem, který obvykle vede ke stanovení diagnózy. Prezентujeme případ 46letého pacienta, u kterého souběh jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci významně ovlivnil jak diagnostický, tak zejména terapeutický postup obou onemocnění.

**Klíčová slova:** jaterní cirhóza, virové hepatitidy, Cushingův syndrom, adenom hypofýzy.

## Coincidence of liver cirrhosis and Cushing's disease

Liver cirrhosis as well as Cushing's syndrome have quite characteristic clinical picture that usually leads to an early diagnosis. Here we present a rather complex case of a 46-year-old patient with an unusual coincidence of Cushing's disease and cirrhosis causing complications during diagnostic evaluation and particularly during the treatment of both diseases.

**Key words:** liver cirrhosis, viral hepatitis, Cushing's syndrome, pituitary adenoma.

## Úvod

Kazuistika se věnuje případu 46letého muže, který byl dispenzarizován v hepatologické ambulanci interní kliniky Ústřední vojenské nemocnice v Praze pro pokročilou jaterní cirhózu při potvrzené ko-infekci virem hepatitidy B a hepatitidy D (HBV/HDV) a při chronickém nadužívání alkoholu. Od května 2021 opakovaně prošel hospitalizacemi na lůžkovém oddělení interní kliniky pro klinický obraz odpovídající vaskulární dekompenzaci jaterní cirhózy doprovázené atypickými příznaky charakteru deteriorace vizu a hyperpigmentace kůže při adenomu hypofýzy s nadprodukcí ACTH (Cushingova nemoc).

## Jaterní cirhóza

Jaterní cirhóza je konečným stadiem chronických onemocnění jater. V pozdním vývoji jaterní cirhózy dochází k poklesu funkční schopnosti jater. Rozvíjí se, a většinou také postupně progreduje, tzv. jaterní dysfunkce. V našich podmínkách vedou k rozvoji jaterní přestavby nejčastěji alkoholová nemoc jater, nealkoholová steatohepatitida, dále chronická infekce virem hepatitidy C a významně méně často i infekce

virem hepatitidy B. Z klinického pohledu je podstatné nejen zhoršení jaterních funkcí, ale i rozvoj portální hypertenze a komplikací s ní souvisejících. Zpočátku bývá onemocnění jaterní cirhózou klinicky němé či jsou příznaky velice nespecifické (únava, dyspeptické obtíže apod.) a manifestuje se nejčastěji dekompenzací. Dekompenzaci jaterní cirhózy lze charakterizovat jako stav, kdy nároky kladené organismem na játra v dané chvíli překročí jejich funkční zdatnost (1).

Rozlišujeme dekompenzaci vaskulární a metabolickou, ačkoli toto třídění je značně nepřesné, protože téměř vždy jsou v různé míře zastoupeny oba typy současně. Vaskulární dekompenzace cirhózy se projevuje nejčastěji rozvojem ascitu, otoků a/nebo krvácením z jícnových varixů. Metabolická dekompenzace je projevem selhávání syntetických a exkretčních funkcí jater. Dominují příznaky z rozvíjející se poruchy koagulace, hypalbuminémie, vzniká ikterus. Jaterní encefalopatie stojí na pomezí obou forem dekompenzace. Základním předpokladem časného stanovení diagnózy jaterní cirhózy je správná diagnostika chronického jaterního onemocnění. V případě plně rozvinutého klinického obrazu dekompenzované jaterní cirhózy nebývá se stanovením diagnózy většinou problém.

MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice, Praha  
mikulas.kosak@uvn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):55-59

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2023

Článek přijat po recenzích: 9. 1. 2024

K potvrzení diagnózy v bezpříznakovém, latentním období se v současné době nejvíce používá metod neinvazivního měření jaterní tuhosti. Měření tuhosti jater umožňuje nejen stanovení diagnózy cirhózy, ale umožňuje i odlišení jednotlivých stadií fibrózy jater v období před rozvojem cirhózy. Ultrasonografie jater, ale ani CT či MR vyšetření neposkytují v tomto ohledu žádoucí senzitivitu. Absence sonografických známek jaterní přestavby cirhózu nevyklučuje (zejména pokud není již rozvinuta portální hypertenze). Jinak řečeno: zmíněné zobrazovací techniky velmi dobře odhalí pokročilou jaterní cirhózu, nikoliv však cirhózu počínající, klinicky latentní. Pokud jde o terapii, lze říci, že léčbou jaterní cirhózy s jaterní dysfunkcí je transplantace jater. V řadě situací však může léčba základního jaterního onemocnění progresi fibrotizace jater zpomalit a v některých případech navodit i její regresí. Hraničním bodem, kdy již ani efektivní terapie základního onemocnění nenavodí regresí fibrózy, je pravděpodobně rozvoj portální hypertenze. Poté, pokud není pacient kandidátem transplantace, se jedná v zásadě o léčbu symptomatickou. Jednou z nejčastějších fatálních komplikací jaterní cirhózy je hepatocelulární karcinom (2).

## Hepatitida B a D

Infekce virem hepatitidy B (HBV) patří celosvětově mezi nejčastější infekční onemocnění, v měřítku České republiky se jedná, i díky pravidelné vakcinaci, o onemocnění s nízkou incidencí a prevalencí. Akutní hepatitida B v dospělém věku je většinou benigní onemocnění, pouze v 0,1–1 % případů dochází k fulminantnímu průběhu s akutním selháním jater. Do chronicity u imunokompetentních dospělých přechází přibližně 5 % akutních hepatitid, v případě imunokompromitovaných pacientů je to až 50 % případů. Infekce HBV je známým rizikovým faktorem vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC) (3). Infekce virem hepatitidy D (HDV) se vyskytuje pouze u jedinců, kteří jsou současně infikováni virem HBV, bez něhož se není virus schopen replikovat. Podle časových parametrů přenosu obou virů lze rozlišit koinfekci (oba viry se přenášejí současně) a superinfekci (infekce HBV předchází přenos HDV). V běžné praxi u chronicky infikovaných osob většinou nelze situaci posoudit, běžně se proto hovoří ne úplně přesně o koinfekci, někdy se používá termín duální infekce. Koinfekce HBV/HDV je v regionu České republiky spíše raritní, častěji se vyskytuje u imigrantů (Ukrajinci, Mongolové). Celosvětově se odhaduje, že počet jedinců infikovaných HDV je mezi 12–72 miliony (4). Chronická koinfekce HBV/HDV je asociována s horším průběhem onemocnění, akcelerací jaterní fibrózy a vyšší incidencí HCC (5).

## Cushingův syndrom

Cushingův syndrom je označení pro soubor klinických projevů dlouhodobého působení vysokých hladin kortikoidů na organismus.

Kromě iatrogenního hyperkortizolismu navozeného podáváním vyšších dávek kortikoidů rozlišujeme endogenní hyperkortizolismus (Cushingův syndrom) ACTH independentní, kdy je primární příčinou autonomní nadprodukce kortizolu v nadledvinách (adenom kůry nadledviny, adrenokortikální karcinom, bilaterální hyperplazie) a ACTH dependentní hyperkortizolismus. Zde je příčinou hyperkortizolismu nadprodukce ACTH, která může být vzácněji (20 % případů) tvořena nádorem v rámci paraneoplastického syndromu (nejčastěji jde o neuroendokrinní nádor plic) či častěji je zdrojem adenom hypofýzy produkující ACTH. V tomto případě mluvíme o Cushingově nemoci (6).

## Pseudo-Cushingův syndrom

Pojmem pseudo-Cushingův syndrom, někdy také nazývaný neoplastický hyperkortizolismus, označujeme stav imitující některé klinické i biochemické projevy hyperkortizolismu, přičemž prvotní příčinou není nadprodukce kortizolu, ale jiné onemocnění. Mezi onemocnění (stavy), které svými projevy mohou připomínat hyperkortizolismus patří deprese, chronický stres, malnutrice, poruchy příjmu potravy, syndrom polycystických ovarií, dekompenzovaný diabetes mellitus, syndrom spánkové apnoe a chronický abúzus alkoholu. Kromě klinických projevů hyperkortizolismu mohou být u pseudo-Cushingova syndromu přítomny i některé biochemické projevy hyperkortizolismu (např. chybějící supresibilita v dexamethasonovém supresním testu).

## Popis případu

### Ambulantní péče

Prezentujeme případ muže ve věku 46 let, který byl odeslán do naší poradny v roce 2019. Samotná pozitivita HBsAg byla zachycena již v roce 2018 praktickým lékařem, který pacienta navrhl k převzetí do specializované péče. Dle doplněných vyšetření byla prokázána pokročilá jaterní cirhóza s portální hypertenzí na USG, na externí gastrokopii vyloučena přítomnost jícnových varixů, na CT břicha nebyla popsána žádná patologická ložiska jaterního parenchymu. Samotné CT vyšetření bylo před zahájením protivirové léčby indikováno především za účelem odhalení případného HCC při dané kombinované etiologii a značné pokročilosti onemocnění. V prosinci 2019 byla zahájena terapie tenofovirem (Viread, Gilead Sciences, USA), během které bylo dosaženo pozvolného poklesu virémie. V průběhu dalšího roku byla ale zaznamenána kolísavá sérová aktivita jaterních testů, včetně přetrvávající elevace GGT. Tento obraz vedl k podezření na možnou koinfekci HBV/HDV, proto byla stanovena sérová HDV RNA. Výsledek byl pozitivní. Stav tedy byl přehodnocen na jaterní cirhózu při koinfekci HBV/HDV a spolupodíl alkoholové nemoci jater. Vzhledem k absenci jiných léčebných možností byla v roce 2020

**Tab. 1.** Fyzikální a laboratorní nálezy u jaterní cirhózy a Cushingova syndromu (2, 6)

	Fyzikální nálezy	Laboratorní nálezy
<b>Jaterní cirhóza</b>	ascites, hepato- a splenomegalie, vyhubnutí končetin, gynekomastie a ztráta ochlupení u mužů, ikterus, pavoučkové névy na kůži, petechie, palmární erytém, otoky dolních končetin, flapping tremor a příznaky jaterní encefalopatie	anémie, trombocytopenie, prodloužení hodnot INR, hypoalbuminemie, jaterní transaminázy nemusí být nutně zvýšené
<b>Cushingův syndrom</b>	centrální obezita, měsícovitý obličej, býčí šíje, tenká kůže s tvorbou tmavě fialových strií, hematomů či akné, fraktury, hirsutismus, alopecie	hypokalemie, zvýšená hladina glukózy, dyslipidemie

zahájena terapie pegylovaným interferonem alfa 2a (PEG-IFN-alfa2a, off-label indikace, ale v souladu s mezinárodními doporučeními) a dále samozřejmě pokračovala léčba tenofovirem. V prvních měsících léčby bylo dosaženo HBV i HDV virologické odpovědi (pokles sérové koncentrace HBV DNA i HDV RNA). V srpnu 2020 došlo opět k postupné obnově replikace HDV (vzestup sérové koncentrace HDV RNA) při trvajícím minimální sérové HBV DNA. Koncentrace HDV RNA byly dokonce vyšší než při zahájení léčby PEG-IFN-alfa2a. Při delším trvání léčby se dostavily i nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou PEG-IFN-alfa2a, zejména trombocytopenie. Podávání PEG-IFN-alfa2a bylo v únoru 2021 ukončeno. V tu dobu byly sérové koncentrace HBV DNA minimální, ale nikoliv nulové. Proto byl k tenofoviru přidán nově adefovir dipivoxil (Hepsera, Gilead Sciences, USA). Poté došlo k dalšímu poklesu sérové HBV DNA, která byla dlouhodobě pod 100 IU/ml.

### Průběh hospitalizace

Ačkoliv dle rodiny trvala v průběhu roku 2021 striktní alkoholová abstinence a pacient byl do této chvíle klinicky stabilní na výše uvedené medikaci, přichází v květnu 2021 k hospitalizaci na lůžkové oddělení naší kliniky pro algický syndrom břicha při progredujícím ascitu. Nově pacient udává také zhoršení vizu. Při přijetí pacientova medikace zahrnuje dvojkombinaci antivirotik (tenofovir + adefovir), kličková a kalium šetřící diuretika. Pro vaskulární dekompenzaci jaterní cirhózy s portální hypertenzí (stadium Child-Pugh B) byla provedena řada odlehčovacích punkcí ascitu, zvýšeny dávky diuretik, substituován albumin. Prokázaná spontánní bakteriální peritonitida byla řešena podáním ATB terapie. Mykotická ezofagitida byla léčena antimykotiky. Na CT břicha byla vyslovena suspekce na možné ložisko HCC velikosti 17 × 17 mm v segmentu SVIII v blízkosti ústí horní duté žíly. Z indikace HCC splňujícího Milánská kritéria (jaterní cirhóza s 1 ložiskem nádoru do vel. 5 cm nebo 3 ložisky nádoru do vel. 3 cm, v obou případech bez angioinvasze) (7) byl pacient zařazen na čekací list transplantace jater v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM).

Pro poruchu vizu, která nepatří do typického klinického obrazu dekompenzace jaterní cirhózy, bylo indikováno oční vyšetření. Oftalmologem bylo zjištěno koncentrického zúžení zorného pole s počínající atrofii zrakového nervu bilaterálně. Proto bylo indikováno CT a následně MR mozku s nálezem selární expanze o velikosti 26 × 29 × 38 mm infiltrující kavernózní splavy se supraselární propagací s útlakem chiasma opticum.

V rámci endokrinologického vyšetření byly provedeny laboratorní testy (viz Tab. 2), kterými byl vyloučen prolaktinom. Koncentrace ranního sérového kortizolu byla vyšší, ale nesignifikantně. Nebyly přítomny

typické klinické projevy hyperkortizolismu, resp. některé projevy byly alterovány známým jaterním onemocněním. Snížená hodnota fT4 při nízkém TSH svědčila pro možnou mírnou centrální hypotyreózu. Vzhledem k rychlé deterioraci vizu byla indikována urgentní operace – resekce selární expanze. Přes přípravu transfuzemi plazmy i trombocytů pro koagulopatii a trombocytopenii byl operační výkon provázen výrazným krvácením, což spolu s tuhostí nádoru umožnilo jen parciální resekci nádorové masy (viz Obr. 1 + Obr. 2). Pooperačně byla zhotovena série dalších vyšetření (viz Tab. 3) potvrzující aktivní endogenní hyperkortizolismus. Tyto laboratorní nálezy spolu s bioptickým vyšetřením vzorku, tedy imunohistochemická pozitivita ACTH, potvrdily diagnózu invazivního kortikotropního adenomu hypofýzy – Cushingovy nemoci.

### Pohospitalizační průběh

Léčebný postup u Cushingovy nemoci spočívá v chirurgické resekci adenomu hypofýzy a při nedostatečném efektu se poté přistupuje k radioterapii zpravidla v kombinaci s farmakologickou léčbou (8, 9). Obvykle jako ultimum refugium je používána bilaterální adrenalectomie, která sice pacienta zbaví okamžitě hyperkortizolismu, avšak s rizikem nekontrolovaného růstu adenomu hypofýzy (Nelsonův syndrom) (8).

Farmakologická léčba Cushingovy nemoci spočívá v léčbě analogem somatostatinu (SSA) druhé generace – pasireotidem, který působí na subtypy receptoru pro somatostatin 2 a 5 a na rozdíl od SSA první generace tak působí i na adenomy tvořící ACTH. Jeho výhodou je, že ovlivňuje jak hormonální nadprodukcii, tak i velikost nádoru. Nevýhodou jsou poměrně časté nežádoucí účinky, zejména rozvoj či zhoršení diabetu mellitu a gastrointestinální obtíže (průjmy). Další farmakologickou léčebnou možností jsou blokátory steroidogeneze. Ty v nadledvinách snižují tvorbu kortizolu. Nejčastěji používanými preparáty jsou metopirone (použitý v případě našeho pacienta) a dále ketokonazol. Obě látky mají nežádoucí účinky, kterými jsou u metopirone gastrointestinální intolerance a u ketokonazolu pak hepatotoxicita. Jako doplňující léčba se někdy používá cabergolin jako představitel dopaminergních agonistů. Jde o lék primárně používaný v léčbě prolaktinomů, který může být u Cushingovy nemoci použit v kombinaci s dalšími farmaky, respektive terapeutickými postupy.

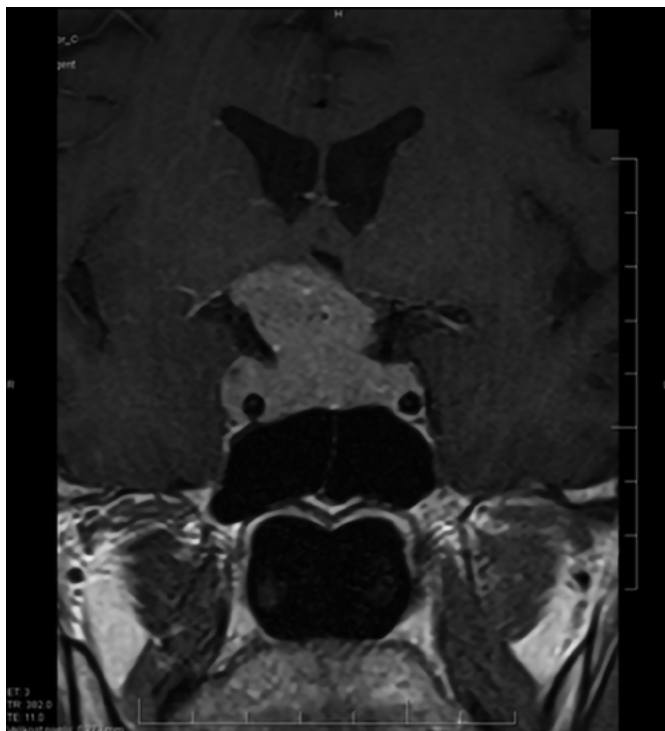
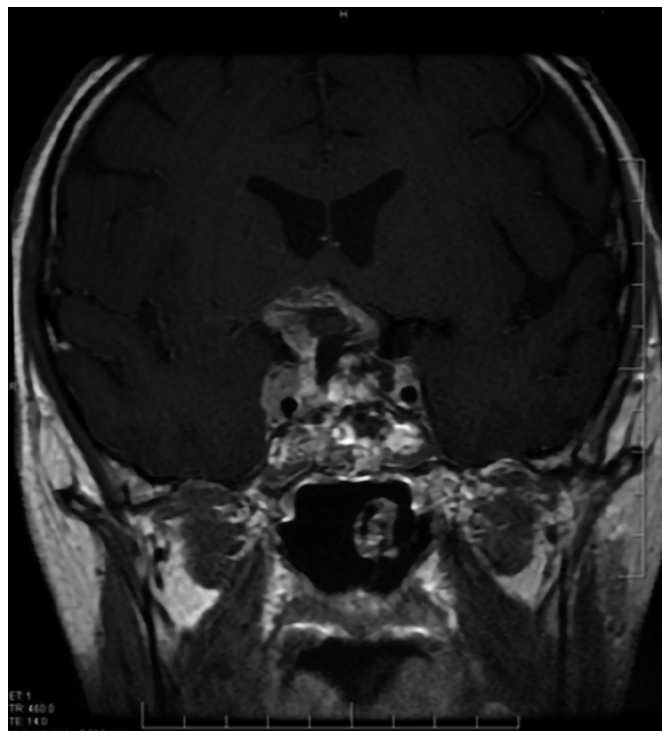
Radioterapie je metodou volby v léčbě všech typů adenomů hypofýzy. Jednou z indikací je zabránění progresu (růstu) nádoru, resp. jeho zmenšení. U hormonálně aktivních nádorů má radioterapie potenciál snížit hormonální nadprodukcii, přičemž adenomy s nadprodukcí ACTH jsou ve srovnání s nádory produkujícími růstový hormon a prolaktin nejvíce radiosenzitivní (10). Efekt ovšem nastupuje s latencí. K dosažení normalizace hormonální nadprodukce u Cushingovy nemoci zpravi-

**Tab. 2.** Laboratorní hodnoty před operací

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Jednotka
Trombocyty	26–60	150–450	* 10 <sup>9</sup> /l
INR	1,4–1,7	0,8–1,2	—
fT4	9,11	12–23,5	pmol/l
TSH	0,9	0,3–3,5	mIU/l
Prolaktin	279	20–400	mIU/l
Sérový kortizol (ranní odběr)	665	118–618	nmol/l

**Tab. 3.** Laboratorní hodnoty po operaci

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Jednotka
1 mg dexametazonový test (S-kortizol)	1 267	do 50	nmol/l
Močový volný kortizol	9 417...5 043	do 208	nmol/24 hodin
Noční slinný kortizol	75... 124	do 7	nmol/l
ACTH	75,8	7,2–63,3	ng/l

**Obr. 1.** MR snímek adenomu hypofýzy před operací**Obr. 2.** MR snímek adenomu hypofýzy po operaci

dla dochází v průběhu 3 let od ozáření, v průměru po 14,5 měsících (11). Pravděpodobnost dosažení remise po 5 letech léčby je 65–75% (12). K maximalizaci efektu záření a zároveň omezení rizika poškození okolních struktur preferenčně používáme metody stereotaktické radiochirurgie (v ČR tedy Leksellův gama nůž či Cyberknife), méně často konvenční radioterapii, resp. protonovou radioterapii.

V případě našeho nemocného již další neurochirurgický zákrok nebyl vzhledem k rizikům indikován, a proto bylo nutné, vzhledem k velikosti rezidua a jeho vztahu k očním nervům, zvolit jinou než stereotaktickou formu radioterapie. Koncem července 2021 byla zahájena léčba protonovou radioterapií. Vzhledem k tomu, že plný efekt radioterapie lze očekávat v horizontu měsíců, resp. let, byla současně zahájena léčba inhibitory steroidogeneze metyraponem (Metopirone, HRA Pharma, Francie) v kombinaci s cabergolinem (Dostinex, Pfizer, USA).

### Rehospitalizace

Následně došlo k rozvoji další epizody dekompenzace jaterní cirhózy. Vzhledem ke všem zmíněným okolnostem byl po dohodě pacient přeložen na Klinikou hepatogastroenterologie IKEM k určení dalšího postupu, včetně posouzení indikace k transplantační léčbě. Pro rozvoj hepatorenálního syndromu s refrakterním ascitem byla v dalších dnech provedena opakovaná abdominální paracentéza, pacientovi byla dále diagnostikována i latentní TBC, terapie proto byla rozšířena o antituberkulotika. Abdominální paracentéza 33. den hospitalizace vedla při trombocytopenii a koagulopatii k dalším komplikacím ve smyslu krvácení do peritoneální dutiny s hemodynamickou odezvou, bronchoskopický nález imponoval jako difúzní krvácení do plic. Pacient byl přeložen k další péči na Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM. Podané katecholaminy, krevní převody a koagulační faktory nevedly ke klinickému či

laboratornímu zlepšení, proto bylo přistoupeno k chirurgické revizi břišní dutiny s nálezem difúzního krvácení, jehož zdroj byl ošetřen. Nadále však přetrvávala refrakterní hypotenze s rozvratem vnitřního prostředí. Stav byl zhodnocen jako infaustní a pacient zemřel týž den.

### Diskuze

Prezentovaná kazuistika je příkladem neobvyklé koincidence jaterní cirhózy s Cushingovým syndromem. Klinické příznaky obou diagnóz jsou do jisté míry podobné a rozvíjející se hyperkortizolismus byl do určité míry maskován preexistujícími projevy cirhózy. Po odhalení adenomu hypofýzy tak byly, vzhledem ke známému jaternímu onemocnění, nepříliš jasně vyjádřené klinické projevy hyperkortizolismu přisuzovány pseudo-Cushingově syndromu. Případ jaterní cirhózy mylně považovaný za pseudo-Cushingův syndrom byl zaznamenán i mezi diagnózami v souboru analyzujícím skupinu pacientů s Cushingovou nemocí původně hodnocenou jako pseudo-Cushingův syndrom (13).

Na druhou stranu se biochemicky těžký hyperkortizolismus nepochybně podílel na průběhu jaterního onemocnění a velmi pravděpodobně nevýznamně přispěl k jeho progresi s fatálním koncem. Hyperkortizolismus se mimo jiné mohl podílet na refrakternosti ascitu, vystupňovaném katabolismu s hypalbuminemií a mohl i zhoršovat krvácivé komplikace (fragilita kapilár). Cushingův syndrom může být také příčinou vzniku oportunních infekcí vč. TBC. Zjištěná latentní TBC tak mohla být reaktivována i při imunosupresi navozené hyperkortizolismem.

Jaterní onemocnění zároveň významně ovlivnilo léčbu Cushingovy nemoci. Primární léčebnou metodou je totiž neurochirurgický výkon, který byl u tohoto pacienta přes přípravu značně limitován pro riziko perioperačního a pooperačního krvácení. Výkon tak neměl potenciál adekvátně ovlivnit hormonální nadprodukcii. Následně léčebné postu-

py (radioterapie, farmakoterapie) měly omezený potenciál pro latenci nástupu účinku a mimo jiné i pro limitované zkušenosti s monitorací efektu, resp. titrací dávky blokátorů steroidogeneze u pacientů s pokročilou jaterní dysfunkcí.

## Závěr

Neobvyklá koincidence jaterní cirhózy a Cushingova syndromu může i přes charakteristické projevy obou onemocnění vést k zastření těchto projevů. V tomto případě nebyly pro Cushingův syndrom zpočátku signifikantní ani výsledky laboratorních testů.

Souběh těchto diagnóz zde významným způsobem ovlivnil možnosti léčby, kdy klinický stav pacienta neumožňoval pokus o radikální operační řešení tumoru hypofýzy, jako léčebná metoda se uplatnila stereotaktická forma radioterapie s farmakoterapií. Je zřejmé, že hyperkortizolismus zároveň negativně ovlivnil průběh a odpověď na léčbu jaterní cirhózy. Do jaké míry ovlivnil Cushingův syndrom relativně rychlou a léčebně neovlivnitelnou progresi jaterního onemocnění zůstává otázkou. Jistým faktem zůstává, že nezbytnou podmínkou péče o pacienty je mezioborová spolupráce umožňující hledání optimální diagnostické a léčebné strategie, a to i napříč pracovišti.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Příbramská V, Husová L. Jaterní cirhóza. Interní Med. 2007;9(11):486-489.
- Lata J, Vanásek T, Stibůrek O. Jaterní cirhóza a její léčba [Liver cirrhosis and its treatment]. Vnitř Lek. 2009;55(9):774-778.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2017;23(4):148-164.
- Buti M, Gonzales A, Riviero-Barcela M, Bourliere M. Management of chronic HBV-HDV patients chronic HBV-HDV infection: A review on new management options. United European Gastroenterol J. 2023 Dec 2. Epub ahead of print. PMID: 38041549
- Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(1):31-40.
- Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(11):3162-3174.
- Brůha R, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu. Gastroent Hepatol. 2012;66(2):83-92.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807-2831.
- Casineti F. Pharmacological Treatment of Cushing's Syndrome. Arch Med Res. 2023 Dec;54(8):102908. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102908. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37977919.
- Becker G, Kocher M, Kortmann RD, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. Strahlenther Onkol. 2002 Apr;178(4):173-186.
- Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):4284-4291.
- Losa M, Albano L, Bailo M, Barzaghi LR, Mortini P. Role of radiosurgery in the treatment of Cushing's disease. J Neuroendocrinol. 2022 Aug;34(8):e13134.
- Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. Eur J Endocrinol. 2014;170(4):477-486.

Zveme vás k účasti na 37. ročníku kongresu **Aktuální gastroenterologie**, který se koná **11. dubna 2024**.

Více informací naleznete na: [www.aktualnigastroenterologie.cz](http://www.aktualnigastroenterologie.cz)

37.  
A  
G

37. Aktuální gastroenterologie  
11. dubna 2024

Ústřední vojenská nemocnice –  
Vojenská fakultní nemocnice Praha  
[www.aktualnigastroenterologie.cz](http://www.aktualnigastroenterologie.cz)

# Doporučené dávkování antikoagulancií v době pandemie obezity

**Alena Pilková**

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Antikoagulanty jsou významnou terapeutickou skupinou léčiv uplatňující se v prevenci i léčbě tromboembolických onemocnění. Navzdory jejich širokému využití zůstává nezodpovězena řada otázek týkajících se jejich dávkování u stále rostoucí skupiny obézních pacientů. Publikované studie naznačují vhodnost navýšení profylaktických dávek parenterálních antikoagulancií, i když pro nejvíce studovaný enoxaparin nacházíme v literatuře rozdílná doporučení vedoucí k výrazným rozdílům ve stanovené dávce pro pacienty s vyšším stupněm obezity. V případě terapeutické dávky enoxaparínu je vhodné ponechat standardní dávku 1 mg/kg 2× denně až do hmotnosti cca 150 kg. Narůstající zkušenosti s podáním přímých perorálních antikoagulancií u obézních pacientů s fibrilací síní ukazují srovnatelnou účinnost a bezpečnost s neobézními, pro léčbu a prevenci TEN jsou preferovány rivaroxaban a apixaban. Samostatnou problematiku představuje podání perorálních antikoagulancií po bariatrických výkonech, vhodnou volbou zejména krátce po operaci jsou nízkomolekulární hepariny či apixaban. Při výběru léčiva a jeho dávky u pacienta s obezitou je vždy nutné kromě hmotnosti či BMI zohlednit i další faktory, jako je věk, polypragmatie a stav eliminačních funkcí a je vhodné využít stanovení příslušných koagulačních parametrů, případně hladin léčiv.

**Klíčová slova:** BMI, DOAC, fibrilace síní, heparin, nízkomolekulární hepariny, tromboembolická nemoc, warfarin.

## Recommended dosing of anticoagulants in times of obesity pandemic

Anticoagulants are an important therapeutic group of drugs used in the prevention and treatment of thromboembolic disease. Despite their widespread use, many questions remain unanswered regarding their dosage in the growing group of obese patients. Published studies indicate that an increase in prophylactic dose of parenteral anticoagulants may be appropriate, although for the most studied drug, enoxaparin, various recommendations lead to significant dosing differences for patients with higher degree of obesity. Therapeutic dosing of enoxaparin should be kept at the standard 1 mg/kg twice daily up to the weight of approx. 150 kg. The growing experience with direct oral anticoagulants in obese patients with atrial fibrillation shows comparable efficacy and safety, rivaroxaban and apixaban are preferred for treatment and prevention of thromboembolic disease. Anticoagulation after bariatric surgery represents a unique challenge, and low molecular weight heparins or apixaban are drugs of choice, especially shortly after the surgery. In addition to weight or BMI, other factors such as age, polypharmacy and elimination functions must always be considered when deciding on the appropriate drug and dose in a patient with obesity, and it is advisable to assess relevant coagulation parameters, and in some cases also drug levels.

**Key words:** atrial fibrillation, BMI, DOAC, heparin, low molecular weight heparins, thromboembolism, warfarin.

## Úvod

Spolu s rostoucí prevalencí obezity je nutno stále častěji rozhodovat o optimální farmakoterapii u skupiny obézních pacientů. Předpokládáme, že zejména u pacientů s obezitou 3. stupně (body mass

index – BMI nad 40 kg/m<sup>2</sup>) dochází k významným změnám v tělesném složení a eliminačních funkcích ovlivňujícím farmakokinetiku léčiv zejména na úrovni distribuce a exkrece. To vede k úvahám o tom, zda jsou standardní dávky léčiv u těchto pacientů stejně účinné a bezpečné,

jako je tomu u pacientů neobézních. Tyto úvahy nabývají na důležitosti zejména u léčiv s tzv. úzkým terapeutickým oknem, mezi něž patří také antikoagulantia. Fixní dávky bez ohledu na hmotnost pacienta mohou vést u obézních k poddávkování a riziku selhání léčby, při neadekvátním navýšení na základě celkové tělesné hmotnosti (TBW) naopak hrozí krvácení. Z důvodu nerovnoměrného nárůstu tukové a tukuprosté tkáně zavádíme tzv. upravenou tělesnou hmotnost (ABW), vypočítanou z TBW ponižené o vypočtenou hmotnost nadbytečné tukové tkáně, do které se hydrofilní léčiva distribuují pouze omezeně. Použití ABW nebo jiné metody úpravy tělesné hmotnosti však musí být podloženo konkrétními klinickými studii s ověřením plazmatických hladin léčiv. V současné době neexistuje jednoduchá metoda, která by na základě fyzikálně-chemických vlastností léčiva umožnila přesné odvození dávkovací hmotnosti (1). Kromě změn farmakokinetiky léčiv je dále třeba vzít v úvahu i skutečnost, že obezita je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické příhody (2, 3) i fibrilace síní (4), tudíž lze očekávat, že u řady pacientů s obezitou budeme stát před volbou vhodného antikoagulantia v adekvátní dávce. Následující text shrnuje dosavadní poznatky o farmakokinetických vlastnostech běžných antikoagulantů, a podává přehled o dosavadních publikovaných klinických zkušenostech a současných doporučeních pro použití antikoagulační léčby u pacientů s obezitou v indikacích prevence a léčby tromboembolické nemoci (TEN) a prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie (CMP/SE) u pacientů s fibrilací síní (FIS).

## Parenterální antikoagulantia

Mezi nejběžněji používaná parenterální antikoagulantia patří nefracionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a syntetický pentasacharid fondaparinux. Jedná se o léčiva s malým distribučním objemem odpovídajícím objemu krve, s omezenou distribucí do tukové tkáně a akumulací především v krvi a prokrvených tkáních. U pacientů s obezitou sice očekáváme nárůst intravaskulárního objemu, ale tento nárůst není s rostoucí vahou lineární a řada studií naznačuje, že standardní dávky nemusí být pro obézní pacienty vhodné (5–7).

Těžšíste použití UFH v dnešní době spočívá v podání za hospitalizace. Jelikož interindividuální variabilita antikoagulačního účinku UFH je obecně vysoká, je u pacientů bez ohledu na přítomnost obezity nutná úprava dávek na základě opakovaného monitorování koagulačních parametrů. Dávkování založené na TBW může vést u pacientů s obezitou 3. stupně k předávkování, zkušenosti u pacientů s hmotností nad cca 165 kg ukazují, že je vhodné snížení vypočtené dávky o 15–20%. Ideální deskriptor (úprava dávkovací hmotnosti) však nebyl definován a zejména u akutně přijatých pacientů může být i odhad samotné TBW obtížný, proto je klíčové časté monitorování účinku pomocí aPTT nebo ACT (2).

LMWH se na rozdíl od UFH vyznačují předvídatelnější farmakokinetikou, která umožňuje u běžné populace dávkování založené na tělesné hmotnosti bez nutnosti rutinního monitorování.

V profylaktických dávkách je enoxaparin doporučen u chirurgických i interních pacientů v dávce max. 4 000 IU (40 mg = 0,4 ml) 1x denně bez ohledu na tělesnou hmotnost, SPC však upozorňuje na nedostatečně validované profylaktické režimy u pacientů s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Nadroparin je v profylaktických indikacích dávkován dle hmotnosti, pro

prevenci TEN u interně nemocných jde o 3 800 IU (0,4 ml) pro pacienty s hmotností ≤ 70 kg a 5 700 IU (0,6 ml) pro pacienty s hmotností > 70 kg. Tento dávkovací režim byl prověřen ve studii Fraise et al. a dávkování vycházelo z předchozích zkušeností s chirurgickými pacienty. Je však nutno zmínit, že v této studii byli zařazeni pacienti s hmotností pouze do 110 kg (8). Profylaktické dávky bemiparinu se řídí rizikem výkonu, nikoliv hmotností pacienta (9).

Liu et al. v systematickém review a meta-analýze posuzovali možné úpravy dávkování LMWH v profylaxi a léčbě TEN. Nejčastější skupinou studovaných profylaktických režimů byli pacienti po bariatrickém výkonu a nejčastěji používaným LMWH byl enoxaparin. Studované vyšší profylaktické dávky se pohybovaly od 60 mg/den přes 40 mg 2x denně až po 60 mg 2x denně. V některých studiích však i dávky v kontrolní větvi překračovaly doporučení SPC (30 či 40 mg 2x denně, příp. 0,5 mg/kg/den). Pět z 11 studií doporučilo vyšší profylaktické dávky, tři studie doporučily následovat současná doporučení (3): mezi nimi i jediná studie posuzující u nás často využívaný nadroparin, která upřednostnila pro srovnatelný efekt i bezpečnost dávku 0,6 ml/den před dávkou 1,0 ml/den (10), a jediná studie s bemiparinem, která upřednostnila v ortopedické indikaci dávku 3 500 IU/den před dávkou 5 000 IU/den, i když průměrná hmotnost pacientů byla < 100 kg a autoři připouštějí, že při dalším zvýšení hmotnosti může být vyšší dávka prospěšná (11). Výsledky tří zbylých studií byly nejednoznačné. Meta-analýza pak prokázala snížení výskytu TEN při použití vyšších profylaktických režimů (OR 0,47; 95% CI 0,27–0,82; P = 0,007) bez signifikantního zvýšení rizika krvácení (OR 0,86; 95% CI 0,69–1,08; P = 0,20) (3). Navýšení profylaktické dávky nejvíce studovaného enoxaparinu se tak zdá být vhodné, konkrétní doporučení jsou však značně variabilní a bezpečnost a účinnost upravených režimů nebyla plně ověřena (viz Tab. 1). Kromě výše uvedených režimů 0,4, resp. 0,6 ml à 12 hod. se setkáme i s doporučením navýšit standardní profylaxi LMWH o cca 30 % (2, 12) nebo podat 0,5 mg/kg TBW 2x denně (viz Tab. 1).

Pozn.: V praxi může při uplatnění různých doporučení dojít ke značným rozdílům: např. pacient o výšce 180 cm a hmotnosti 126 kg (BMI 37 kg/m<sup>2</sup>) může dostat jak obvyklou dávku 0,4 ml 1x denně (6, 9), tak 0,5 mg/kg TBW, tj. 60 mg 2x denně (7), což představuje až trojnásobný rozdíl v celkové denní dávce.

Profylaktické podání LMWH 2x denně může také vést v praxi k lékovým pochybením či komplikovat výkony s rizikem krvácení prováděné v dopoledních hodinách.

Pokud jde o terapeutické dávkování LMWH, SPC enoxaparinu upozorňuje na nevhodnost použití režimu 1,5 mg/kg 1x denně (tzv. Forte), pro nadroparin příslušné SPC uvádí, že rostoucí dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti nelze vztáhnout na pacienty vážící více než 100 kg a pacienti musí být pečlivě klinicky sledováni. SPC bemiparinu uvádí dávku 115 IU/kg u pacientů vážících více než 100 kg bez uvedení horního limitu (9).

Při srovnání efektu snížené terapeutické dávky (nejčastěji na 0,8 mg enoxaparinu/kg 2x denně) u obézních s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> ve srovnání s dávkou standardní (1 mg/kg 2x denně) zjistili Liu et al., že snížení dávky bylo spojeno s nižším rizikem krvácení (OR 0,30; 95% CI 0,10–0,89; P = 0,03), signifikantně však byl zvýšen počet pacientů, kteří nedosáhli cílo-

**Tab. 1.** Informace k úpravě dávkování některých parenterálních antikoagulantů u obézních dle vybraných lékových databází (6, 7)\*

léčivo	profylaxe TEN		terapie a rekurence TEN	
	Lexicomp	Micromedex	Lexicomp	Micromedex
heparin	s. c.: 5 000–7 500 IU po 8 h <b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b> zvážit horní hranici	<b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup></b> covid-19, s. c.: 7 500 IU 2–3× denně konkomitantní ASA: dávky 7 500 IU po 8 h spojeny s vyšším rizikem krvácení	<b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup></b> (i. v.): výpočet dle TBW, dále dle lab. výsledků <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup></b> (i. v.): výpočet dle ABW, dále dle lab. výsledků	pro dávkování lze využít jak TBW, tak ABW, dále dle lab. výsledků <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b> pac. mohou vyžadovat nižší dávky
enoxaparin	<b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup>:</b> obvyklé dávkování <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b> 40 mg po 12 h nebo 0,5 mg/kg TBW po 12 h <b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b> zvážit 60 mg po 12 h nebo 0,5 mg/kg TBW po 12 h	zvážit následující: <b>BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:</b> 60 mg po 24 h <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b> 40 mg po 12 h <b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b> 60 mg po 12 h alternativně: <b>BMI od ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:</b> 0,5 mg/kg TBW po 12 h	1 mg/kgTBW po 12 h, obvykle 0,7–1 mg/kg TBW <b>BMI ≥ 50 kg/m<sup>2</sup>:</b> zvážit dolní hranici	1 mg/kg TBW po 12 h do 144 kg, upřednostnit před 1,5 mg/kg 1× denně <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b> zvážit 0,7–0,8 mg/kg TBW po 12 h, max. 150 mg v jedné dávce
fondaparinux	<b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup>:</b> obvyklé dávkování (2,5 mg 1× denně) <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b> 5 mg 1× denně	—	obvyklé dávkování (> 100 kg: 10 mg) pro <b>BMI &gt; 45 kg/m<sup>2</sup> či &gt; 150 kg</b> nedostatek dat, zvážit jiné terap. možnosti	<b>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>:</b> dávka dle TBW (> 100 kg: 10 mg)

\* stav k 12/2023

ABW – adjusted body weight (upravená tělesná hmotnost, obvykle zahrnující 40 % z rozdílu mezi celkovou a ideální hmotností, tj.  $ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$  (1), výpočet dostupný též na řadě webových kalkulátorů), ASA – kys. acetylsalicylová, BMI – body mass index, TBW – total body weight (celková tělesná hmotnost)

vého anti-Xa (OR 4,23; 95% CI 1,97–9,07; P = 0,0002). Výskyt rekurentních TEN byl v obou skupinách příliš nízký pro posouzení klinického významu tohoto zjištění (3). Pro rutinní redukci dávky tedy nemáme s ohledem na riziko selhání terapeutického efektu dostatek údajů.

Pozn.: BMI 30 kg/m<sup>2</sup> může být příliš nízkou hranicí pro snižování terapeutické dávky LMWH, např. u pacienta s 120 kg by 0,8 mg/kg představovalo limitaci na 1,0 ml po 12 hod., přičemž některé zdroje (viz Tab. 1) doporučují dávku do cca 150 kg neredukovat a praxe potvrzuje, že zvykové zastropování dávky na max. 1,0 ml po 12 hod. u pacientů s hmotností nad 100 kg mnohdy nevede k dosažení cílových hodnot anti-Xa. Naopak, u pacientů s BMI nad 50 kg/m<sup>2</sup> může být iniciační dávkování 0,7 mg/kg po 12 hod. s následnou úpravou dle anti-Xa vhodné.

Jak již bylo zmíněno, monitorování anti-Xa při podání LMWH v prevenci či terapii TEN není rutinně doporučováno, pro pacienty s obezitou 3. stupně, resp. nad 150 kg, však může být přínosem (2, 6).

Fondaparinux je u pacientů bez renální insuficience v profylaxi TEN indikován ve fixní dávce 2,5 mg/den. Malá studie u pacientů s 3. stupněm obezity prokázala nedostatečnou hodnotu anti-Xa aktivity u téměř poloviny, naopak ve studii s bariatrickými pacienty dosáhlo cílové hodnoty anti-Xa při dávce 5 mg/den 74 % z nich. Klinický dopad případného navýšení dávky je však nejasný (2, 12). V terapeutickém dávkování je fondaparinux dávkován dle hmotnosti, pro pacienty nad 100 kg v dávce 10 mg/den, zkušenosti s hmotností významně převyšující tuto hranici jsou však omezené (Tab. 1).

Případné navýšování dávek je v našich podmínkách problematické i vzhledem tomu, že v ČR je tč. na trhu dostupný jediný přípravek s obsahem pouze 2,5 mg v předplněné stříkačce. Vyšší denní dávky tak musejí být podány buď aplikací více jednotlivých injekcí, nebo přeplněním injekcí do větší stříkačky.

Pro pacienty se závažnější obezitou se tedy pro nedostatek údajů nabízí přednostní využití LMWH, zejména enoxaparinu, v případě

rozvoje heparinem indukované trombocytopenie a nutnosti podání fondaparinuxu pak opět monitoring účinku pomocí anti-Xa.

## Perorální antikoagulancia

Warfarin je léčivo s výbornou biologickou dostupností, dlouhým plazmatickým poločasem, vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny a relativně malým distribučním objemem 0,14 l/kg (7). U obézních pacientů byl popsán delší čas a vyšší iniciační dávky potřebné k dosažení cílového INR, stejně jako pozitivní korelace mezi BMI a velikostí udržovací dávky (2, 13). Individuální dávka warfarinu je však ovlivněna mnoha dalšími faktory, jako je genetický polymorfismus CYP2C9 a VKORC, příjem vitamínu K potravou či potenciálem k četným lékovým interakcím. Zásadní je tedy pečlivý monitoring antikoagulační aktivity pomocí pravidelných kontrol INR a zhodnocení lékových interakcí při změnách souběžné terapie. Na tomto místě zmiňujeme např. zvýšení efektu warfarinu při podání nesteroidních antiflogistik, jejichž užívání je ve skupině obézních pacientů poměrně časté z důvodu muskuloskeletálních bolestí (13). Dále je třeba pamatovat, že v případě terapie obezity může dojít ke změnám množství vstřebaného vitamínu K, a tím efektu warfarinu jak úpravou dietních zvyklostí, tak při terapii orlistatem.

Přímá perorální antikoagulancia (direct oral anticoagulants – DOAC) jsou v současné době preferovanými léčivy jak pro léčbu a prevenci rekurence TEN, tak pro prevenci CMP/SE u pacientů s FiS (4, 14). V profylaxi TEN se tč. uplatňují v ortopedii, u pacientů po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (9). Vybrané farmakokinetické vlastnosti, jejich změny u obézních pacientů a podíl pacientů s obezitou v randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) hodnotících bezpečnost a účinnost DOAC v indikaci prevence CMP/SE u pacientů s FiS uvádí tabulka 2.

Původní doporučení ISTH z roku 2016 navrhovalo, aby v léčbě a prevenci TEN nebyla DOAC podávána pacientům s > 120 kg nebo BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> a v případě jejich podání byla provedena kontrola

**Tab. 2.** Vybrané farmakokinetické vlastnosti a změny v obezitě, zastoupení ve studiích (2, 9, 15)

léčivo	BAV (%)	místo absorpce	Vd (l)	podíl renální eliminace (%)	farmakokinetické změny u obézních	podíl obézních v reg. studiích pro FIS (%)
dabigatran	3–7	žaludek duodenum	50–70	80	↓ c o 21 % pro ≥ 100 kg oproti 50– < 100 kg ↑ Vd o 0,77 %/kg nad 80 kg	≥ 100 kg: 17,1 BMI > 36 kg/m <sup>2</sup> : 9,9
apixaban	50	žaludek tenké střevo	21	27	↓ c <sub>max</sub> a AUC o 31 a 23 % nad 120 kg oproti 65–85 kg	> 120 kg: 5,4 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40
edoxaban	63–72	žaludek prox. tenké střevo	107	50	žádné klin. významné změny c <sub>max</sub> a c <sub>min</sub> nad 120 kg	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40,3
rivaroxaban	100 (s jídlem)	prox. tenké střevo	50	35	žádné klin. významné změny c <sub>max</sub> a AUC nad 120 kg	> 90 kg: 28,1 BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> : 13,2

AUC – plocha pod křivkou, BAV – biologická dostupnost, BMI – body mass index, c – koncentrace normalizovaná na dávku, c<sub>max</sub> – vrcholová koncentrace, c<sub>min</sub> – údolní koncentrace, FIS – fibrilace síní, Vd – distribuční objem

plazmatických hladin léčiv (16). Důvodem tohoto omezení bylo relativně nízké zastoupení této skupiny pacientů v randomizovaných studiích a farmakokinetická data naznačující možné změny expozice u pacientů s vyšším stupněm obezity (Tab. 2). Dokument ISTH z roku 2021 (17) na základě dostupných dat ze studií fáze III, retrospektivních a prospektivních studií fáze IV, meta-analýz a dalších publikovaných farmakokinetických studií uvádí aktualizaci tohoto doporučení (Tab. 3)

Jako nejvhodnější DOAC se u obézních pacientů jeví rivaroxaban a apixaban. Pozorované farmakokinetické změny (viz Tab. 2) nejsou považovány za klinicky významné, analýzy dat z randomizovaných studií posuzujících tato léčiva v prevenci TEN v ortopedii neprokázaly zvýšený výskyt TEN u obézních ve srovnání s enoxaparinem, obdobně post hoc analýza studií EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE neprokázala u skupiny s BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> při léčbě HŽT a PE signifikantní rozdíl v rekurenci TEN či výskytu závažného krvácení u rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem. Také několik observačních studií potvrdilo minimálně obdobnou účinnost a bezpečnost tohoto DOAC. Rovněž studie srovnávající celou skupinu DOAC u obézních pacientů, ať již ve srovnání s warfarinem, nebo napříč hmotnostními a BMI kategoriemi dospěly k obdobným závěrům, přičemž zkušenosti s dabigatranem a edoxabanem je výrazně méně a farmakokinetická data vzbuzují obavu z rizika selhání účinku dabigatranu (17).

V SPC v ČR registrovaných přípravků je u dabigatranu uvedeno, že klinická zkušenost u pacientů s hmotností nad 110 kg je velice omezená, úprava dávky se neprovádí a je nutné pečlivé sledování. Také

u apixabanu a rivaroxabanu je uvedeno, že úprava dávky není nutná, u edoxabanu bližší informace chybí (9).

Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu, rychlejšímu nástupu účinku, spolehlivému efektu bez nutnosti rutinní monitorace a menšímu riziku lékových interakcí jsou DOAC antikoagulační léčbou první volby i u pacientů s fibrilací síní. I v této indikaci, tedy v prevenci CMP/SE u obézních pacientů, současná doporučení ESC a EHRA (2, 18) uplatňují podobné principy jako výše zmíněné doporučení ISTH z roku 2016, tedy možnost standardního využití DOAC u pacientů s BMI do 40 kg/m<sup>2</sup>, a pro pacienty zejména s BMI ≥ 50 kg/m<sup>2</sup> navrhuje kontrolu (údolních) hladin léčiva, příp. upřednostnění terapie warfarinem. Thangjui et al. zahrnuli do systematického review a metaanalýzy celkem 13 studií a dospěli k následujícím závěrům: Při srovnání DOAC s warfarinem u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (5 studií, 18 548 pacientů) nebyl nalezen signifikantní rozdíl v prevenci CMP/SE (RR 0,85; 95% CI 0,56–1,29) a léčba DOAC byla spojena se statisticky nižším výskytem závažného krvácení (RR 0,62; 95% CI 0,48–0,80). Při srovnání bezpečnosti a účinnosti DOAC mezi obézními (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) a neobézními (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) (8 studií, 53 278 pacientů) měli obézní uživatelé DOAC nižší riziko CMP/SE (RR 0,77; 95% CI 0,70–0,84) a srovnatelné riziko závažného krvácení (RR 1,02; 95% CI 0,94–1,09). Žádná ze zahrnutých studií neuváděla monitoring hladin DOAC, léčiva byla podávána ve standardních dávkách (19). Data z post hoc analýz registračních studií a observačních studií tak naznačují, že léčba u pacientů s vysokým BMI nebo vysokou hmotností nepřináší horší výsledky než terapie warfarinem.

**Tab. 3.** Doporučení k použití DOAC pro prevenci a léčbu TEN u pacientů s obezitou, dle ISTH SCC 2021, převzato z (17)

V souladu s doporučením z roku 2016 je možno podat kterékoliv DOAC pacientům do BMI 40 kg/m <sup>2</sup> nebo do 120 kg. Na pacienty překračující tuto hranici se vztahují následující doporučení:
1. Standardní dávky apixabanu nebo rivaroxabanu lze využít pro léčbu a prevenci rekurenci TEN bez ohledu na vysoké BMI či hmotnost, přičemž pro rivaroxaban je k dispozici více dat. Dalšími možnostmi je terapie s využitím VKA, LMWH nebo fondaparinuxu.
2. Standardní dávky apixabanu nebo rivaroxabanu lze využít pro primární prevenci TEN* bez ohledu na vysoké BMI či hmotnost.
3. Není doporučeno podávat dabigatran a edoxaban (a betrixaban**) pro léčbu a prevenci TEN u pacientů s BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> nebo s > 120 kg, vzhledem k nepřesvědčivým údajům pro dabigatran a nedostatku údajů pro edoxaban (a betrixaban**).
4. Není doporučeno pravidelné monitorování vrcholové nebo údolní hladiny DOAC, protože k dispozici není dostatek údajů umožňujících na základě tohoto měření další rozhodnutí o terapii.
5. Není doporučeno podávat DOAC k léčbě nebo prevenci TEN v časném období po bariatrickém výkonu (z důvodu obavy z rizika snížené absorpce), u těchto pacientů je preferováno zahájení parenterální antikoagulace. Převedení na VKA nebo DOAC je možné po min. 4 týdnech parenterální léčby, v takovém případě je doporučena kontrola údolní hladiny pro kontrolu absorpce léku a jeho biologické dostupnosti.

BMI – body mass index, DOAC – přímá perorální antikoagulancia, LMWH – nízkomolekulární hepariny, TEN – tromboembolická nemoc, VKA – antagonisté vitamínu K (v ČR warfarin)

\* V ČR je tč. indikace omezena na elektivní výměnu kyčelního či kolenního kloubu

\*\* betrixaban není tč. v ČR registrován

Jednotlivá DOAC se pak mohou mezi sebou lišit, např. Deitelzweig et al. analyzovali data ze zdravotní databáze USA. Zatímco riziko CMP/SE bylo u obézních pacientů (definováno jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nebo MKN kódy pro obezitu) pro všechna DOAC podobné, dabigatran měl vyšší riziko závažného krvácení než apixaban, ale nižší než rivaroxaban (20).

## Bariatrické výkony

Specifickou problematiku pak představuje perorální podání antikoagulační terapie u obézních pacientů po bariatrickém výkonu (BV). Ke zvýšenému tromboembolickému riziku v důsledku obezity a recentně provedeného operačního zákroku přistupuje také riziko ovlivnění farmakokinetických parametrů DOAC v důsledku narušení či obcházení cílového místa absorpce těchto léčiv, změna solubility v důsledku zvýšení žaludečního pH, změna tranzitního času gastrointestinálním traktem (GIT), alterace střevního metabolismu a efluxních pump a restrikce perorálního příjmu (21, 22).

Jak je uvedeno ve stanovisku ISTH (Tab. 3), časně po BV je vhodné v terapii TEN upřednostnit parenterální antikoagulační léčbu. Podání warfarinu bezprostředně po provedení gastrického bypassu a sleeve gastrektomie je spojeno s významným vzestupem rizika krvácení, nutnosti rehospitalizace a mortality (6). Několik studií také popsalo nutnost snížení dávky warfarinu v pooperačním období, s následným návratem k předoperačním dávkám v průběhu dalších měsíců. Tato zvýšená citlivost k warfarinu je pravděpodobně způsobena změnami v příjmu potravy a snížením absorpce vitamínu K spojeným s restrikcí perorálního příjmu a alterací GIT (6, 23).

Podání DOAC po BV také vzbuzuje řadu obav: jedná se o léčiva s absorpcí v horní části GIT (viz Tab. 2), která je alterována či přímo obcházena v důsledku operace, zvýšení pH žaludku může snížit vstřebání dabigatranu a biodostupnost rivaroxabanu v dávkách  $\geq 15$  mg výrazně závisí na podání s jídlem. Výsledná expozice DOAC je do určité míry také ovlivněna efluxním transportérem P-glykoproteinem a metabolizací střevními enzymy CYP 3A4, přičemž exprese enzymů i transportérů ve střevním lumen se po BV může změnit; v současné době však není k dispozici dostatek údajů o tom, jak významný může být dopad těchto změn (22).

Leong et al. shrnuli současné znalosti o podání DOAC po BV. Publikována byla řada kazuistik, sérií kazuistik a kohortových studií. Studie sledující farmakokinetiku apixabanu popsaly plazmatické hladiny v očekávaném terapeutickém rozmezí, u rivaroxabanu dosáhla očekávaného rozmezí cca polovina pacientů, měření hladin dabigatranu prokázalo u 75 % pacientů hladiny pod očekávaným rozmezím, dostatečné hladiny nedosáhl ani jediný kazuisticky popsaný pacient užívající edoxaban. Kvalita důkazů byla zhodnocena jako velmi nízká, publikovaná data se liší jak indikací k podání DOAC, tak provedeným typem výkonu (21), přičemž předpokládáme, že gastrická bandáž či sleeve gastrektomie budou mít na biodostupnost DOAC menší vliv než

např. Roux-en-Y-gastrický bypass (22). V čase od BV dochází k postupné adaptaci GIT, což bude mít opět dopad na vstřebání léčiv; i v tomto ohledu je obtížné data z různých studií porovnat mezi sebou (např. pro apixaban byla referována doba od BV k měření hladiny léčiva v rozmezí 3 dny až 11,3 let) (21). Z dostupných informací a z farmakokinetického hlediska se zdá být nejvhodnějším lékem apixaban, jelikož se vstřebává po celé délce tenkého střeva, nezávisle na pH nebo příjmu potravy (22). Vzhledem k omezeným údajům však je pro ověření dostatečné absorpce vhodná kontrola hladiny DOAC (17, 18, 21).

## Další faktory ovlivňující antikoagulační terapii u obézních pacientů

BMI pacienta není jediným rozhodovacím kritériem pro volbu správného léčiva ve správné dávce. Vždy musíme zohlednit i samotnou hmotnost, neboť pacienti malého vzrůstu mohou dosahovat vysokého BMI i při hmotnosti nepřesahující 100 kg. Eliminace LMWH i DOAC je významně ovlivněna renálními funkcemi pacienta (RF), v případě renální insuficience je třeba léčbu náležitě upravit dle platných doporučení (18). Pro co nejpřesnější odhad RF je vhodné využít výpočet dle CKD-EPI s přepočtem na tělesný povrch a nevyužívat v rovnici dle Cockrofta a Gaulta TBW, což nadhodnocuje RF (1). Naopak při augmentované glomerulární filtraci může dojít k selhání terapie, zejména u antikoagulancií s vysokou mírou renální eliminace. U některých antikoagulačních léčiv je doporučeno snížení dávky u starších pacientů, v takovém případě je otázkou, jak posoudit kombinaci vysokého věku a přítomné obezity. Rámec tohoto sdělení také přesahuje posouzení dalších rizikových faktorů antikoagulační léčby, jako jsou např. hepatální insuficience, polymorbidita či polypragmatie s rizikem lékových interakcí.

## Závěr

Antikoagulační léčba obézních pacientů představuje komplexní problematiku, při níž je nutno hodnotit nejen hmotnost či BMI, ale také další rizikové faktory na straně pacienta, stejně jako farmakokinetické vlastnosti daného léčiva a indikaci pro jeho podání. Při podání UFH a warfarinu rozhodujeme o vhodné dávce především na základě příslušných koagulačních vyšetření, při podání LMWH pacientům s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> je možno zvážit alternativní režim zvýšených profylaktických, event. snížených terapeutických dávek, standardní dávky DOAC u obézních nenavýšujeme. Přestože podání LMWH, fondaparinuxu a DOAC rutinní monitoring nevyžadují, u této skupiny pacientů může mít stanovení anti-Xa, resp. hladiny DOAC jistý přínos. Musíme si ovšem uvědomit, že referenční terapeutická rozmezí DOAC nejsou definována, měření nám tedy může poskytnout jen orientační informaci, zda je expozice léčivu přiměřená. Obézní pacienti v praxi představují širokou a různorodou skupinu, zhodnocení celkového benefitu a rizika antikoagulační léčby tedy vyžaduje vždy individuální posouzení a je prostorem pro multidisciplinární spolupráci.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena projektem MZ ČR RVO-VFN 64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Pilkova A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky lecv u obezích pacientů. *Vnitř Lék*. 2020;66:465-471.
- Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39:1672-1686f. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy066.
- Liu J, Qiao X, Wu M, et al. Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1084511. DOI: 10.3389/fendo.2023.1084511.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1711-1721. DOI: 10.1586/erc.10.160.
- Lexicomp Online. In: Waltham, MA: UpToDate, Inc.; přístup 12/2023.
- IBM Micromedex. In: Greenwood Village (CO): IBM Corporation; přístup 12/2023.
- Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1109-1114. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9807025.
- Platná SPC. Dostupná z Databáze léků, www.sukl.cz. In: Státní ústav pro kontrolu léčiv; přístup 12/2023.
- Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg*. 2001;11:670-676. DOI: 10.1381/09608920160558588.
- Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121:454-458. DOI: 10.1007/s00508-009-1175-x.
- Vandiver JW, Ritz LJ, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:475-481. DOI: 10.1007/s11239-015-1231-5.
- Soyombo BM, Taylor A, Gillard C, et al. Impact of body mass index on 90-day warfarin requirements: a retrospective chart review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:17539447211012803. DOI: 10.1177/17539447211012803.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:2247-2259. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056.
- Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Obesity and Atrial Fibrillation: Position Paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med*. 2021;10. DOI: 10.3390/jcm10184185.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1308-1313. DOI: 10.1111/jth.13323.
- Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1874-1882. DOI: 10.1111/jth.15358.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23:1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- Thangjui S, Kewcharoen J, Yodsuan R, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:325-335. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab026.
- Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med*. 2020;9. DOI: 10.3390/jcm9061633.
- Leong R, Chu DK, Crowther MA, et al. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2022;20:1988-2000. DOI: 10.1111/jth.15823.
- Pilková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky pacientů s obezitou. In Fábryová a kol. *Klinická obezitologie*. 2. vydání, Brno: Facta Medica; 2023.
- Martin KA, Lee CR, Farrell TM, et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017;130:517-524. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033.

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2024

2

- Hlavní téma: Metabolický syndrom
- Osteoporóza u dospělých v klinické praxi (2): Terapie
- Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie
- Prevence rozvoje pokročilého CHSS – možnosti farmakoterapie
- Aktuální trendy v léčbě rezistentní hypertenze
- Co je nového v geriatрии
- ... a mnoho dalšího



VYJDE  
V DUBNU

# Vnitřní lékařství

Ročník 70, 2024, číslo 1

**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 Léč.****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**

# Sitagliptin STADA

## UDRŽENÍ POŽADOVANÉ HLADINY GLYKEMIE



- Sitagliptin STADA zabraňuje degradaci inkretinů (GLP-1 a GIP) blokací 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 neposkytují 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.**

# Vnitřní lékařství

# E-1

2024  
ROČNÍK 70



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŮVODNÍ PRÁCE

Špičkové technologie v medicíně: názory odborníků na předpis „uzavřeného okruhu inzulinová pumpa/senzor“ pacientovi s pokročilými diabetickými komplikacemi a historií non-adherence k léčbě – kvalitativní studie

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti

Postgraduální vzdělávání v oboru vnitřní lékařství – jak jsme na tom? Můžeme se inspirovat kvalifikačními požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství European Board of Internal Medicine

### DOPORUČENÝ POSTUP

Praktické klinické doporučení pro perioperační péči v bariatrické chirurgii 2023: adaptace doporučení společnosti ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) s konsenzuálním hlasováním pracovní skupiny Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti a České obezitologické společnosti

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

Krvácivé stavy – přehled pro klinickou praxi

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



# Obsah

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

### Špičkové technologie v medicíně: názory odborníků na předpis „uzavřeného okruhu inzulinová pumpa/senzor“ pacientovi s pokročilými diabetickými komplikacemi a historií non-adherence k léčbě – kvalitativní studie

Advanced technologies in medicine: experts' views on prescribing a "closed-loop insulin pump/sensor" to a patient with advanced diabetic complications and a history of non-adherence to treatment – a qualitative study  
 Ema Povolná, Pavlína Krollová, Lucia Bučková, Jana Urbanová, Svatava Krejčová, Juraj Michalec, Ludmila Brunerová, Adina Večeřová, Vratislav Blažek, Jan Brož - - - - - E3

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti

The liver manifestation of metabolic syndrome is now called MASLD – an up-to-date view of the most common liver disease today  
 Václav Šmíd, Karel Dvořák - - - - - E8

### Postgraduální vzdělávání v oboru vnitřní lékařství – jak jsme na tom? Můžeme se inspirovat kvalifikačními požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství European Board of Internal Medicine

Postgraduate training in internal medicine – where do we stand? We can take inspiration from the European Board of Internal Medicine's qualification requirements for internal medicine training  
 Zdeněk Monhart - - - - - E15

## DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE

### Praktické klinické doporučení pro perioperační péči v bariatrické chirurgii 2023: adaptace doporučení společnosti ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) s konsenzuálním hlasováním pracovní skupiny Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti a České obezitologické společnosti

Practical clinical recommendations for perioperative care in bariatric surgery 2023: adaption of ERAS (Enhanced recovery After Surgery) recommendations with consensual voting of working group of Joint Section of Bariatric and Metabolic Surgery of Czech Surgery Society and Czech Obesity Society  
 Igor Satinský, Martin Hrubý, Petra Šrámková, Jiří Patka, Michal Čierný, Pavol Babiak, Igor Šimoník, Peter Schwarz, Martin Haluzík - - - - - E20

## DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

### Krvácivé stavy – přehled pro klinickou praxi

Bleeding disorders – overview for clinical practice  
 Monika Bradáčová, Antonín Hluší - - - - - E33

# Špičkové technologie v medicíně: názory odborníků na předpis „uzavřeného okruhu inzulinová pumpa/senzor“ pacientovi s pokročilými diabetickými komplikacemi a historií non-adherence k léčbě – kvalitativní studie

EMA Povolná<sup>1</sup>, Pavlína Krollová<sup>1</sup>, Lucia Bučková<sup>1</sup>, Jana Urbanová<sup>2</sup>, Svatava Krejčová<sup>3</sup>, Juraj Michalec<sup>1</sup>, Ludmila Brunerová<sup>2</sup>, Adina Večeřová<sup>1</sup>, Vratislav Blažek<sup>1</sup>, Jan Brož<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Oddělení Klinické psychologie, FN Motol, Praha

Kazuistika komplikovaného pacienta s diabetem 1. typu (snížená adherence k léčbě, dialyzační program, jednostranná amauroza, chabé sociální zázemí) sloužila osmi respondentům kvalitativní studie jako podklad k úvaze, zda moderní terapie pomocí hybridního uzavřeného okruhu může podobným pacientům pomoci a jak s nimi dále pracovat. Důraz na motivaci pacienta, zapojení blízkého okolí do péče, výběr vhodného přístroje, kvalitní postupná edukace, zvýšená frekvence kontrol v úvodu terapie a pravidelné hodnocení průběhu léčby byly zmiňovány jako zásadní prvky pro efektivní léčbu.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, hybridní uzavřený okruh, adherence, motivace

## Advanced technologies in medicine: experts' views on prescribing a "closed-loop insulin pump/sensor" to a patient with advanced diabetic complications and a history of non-adherence to treatment – a qualitative study

A case study of a complicated patient with type 1 diabetes (reduced adherence to treatment, dialysis programme, unilateral amaurosis, poor social background) served as a basis for eight respondents of a qualitative study to consider whether modern hybrid closed-loop therapy can help similar patients and how to work with them further. Emphasis on patient motivation, involvement of the close family in care, selection of an appropriate device, good quality step-by-step education, increased frequency of check-ups at the beginning of therapy, and regular assessment of treatment progress were mentioned as essential elements for effective treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, hybrid close loop, adherence, motivation.

## Úvod

Diabetes mellitus je heterogenní onemocnění se stoupající prevalencí nejen v populaci České republiky, kde postihuje až 10 % obyvatel (1, 2, 3). Největší podíl mezi diabetiky s diabetem tvoří s 90–95 %

diabetes mellitus 2. typu (4). Úroveň kompenzace diabetu, která je nutná k prevenci jeho specifických komplikací i snížení kardiovaskulární morbidity a mortality, není optimální. U pacientů léčených inzulinem nepřesahuje podíl uspokojivě kompenzovaných 40 % (5).

MUDr. Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha  
zorb@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):E3-E7

Článek přijat redakcí: 23. 11. 2023

Článek přijat po recenzích: 8. 1. 2024

Moderní technologie, především kontinuální monitorace glykemie (CGM) a inzulinová pumpa představují významný prvek ve zlepšení péče o pacienty s 1. typem diabetu. Při propojení konkrétních typů CGM a inzulinových pump může být vytvořen hybridní uzavřený okruh, který z významné části přebírá rozhodování o podávané dávce inzulinu. Pacient pouze zadává množství sacharidů v plánovaném jídle, ale jinak systém inzulin dává sám podle dat o aktuálních hodnotách a vývoji hladin glukózy, jež jsou získána kontinuální monitorací (6, 7, 8, 9).

Samozřejmě i tento systém přináší svá úskalí. Inzulinové pumpy stále potřebují pravidelné výměny setů (hadíčka a kanyla). Kontrolu jejich funkčnosti. Péči o místa vpichů jak kanyl, tak senzorů. Pacient (případně pečující osoba) musí být schopen vyhodnotit situaci, kdy by mohlo dojít k zneprůchodnění setu. To se projevuje prudkým vzestupem hladiny glukózy nereagujícím na podání inzulinu inzulinovou pumpou. Pokud pacient (pečující osoba) situaci nevyhodnotí a set nevymění, je zde vysoké riziko ketoacidózy. S dobou zavedení setu, jeho špatnou aplikací, nekontrolováním stavu podkoží se riziko zneprůchodnění zvyšuje. Pacient (pečující osoba) musí také pravidelně měnit senzory a celý systém být schopen propojit.

Uzavřený okruh tak částečně přebírá donedávna nutný vklad pacienta, kterým je pravidelné měření glykemie a samostatná úvaha nad dávkováním inzulinu a jeho úpravami. Zdá se tedy, že je řešením léčby diabetu i pro ty, kteří těchto základních úkonů, ať již z nedostatku zájmu o sebeléčbu či jiných limitací, nebyli schopni. Stále ale klade nároky na adherenci pacienta, protože při špatné péči o kanyly a funkčnost systému, může dojít i k ohrožení života pacienta.

Lékaři předepisující tyto zdravotnické prostředky proto stojí před rozhodováním o tom, zda komplikovaným, špatně kompenzovaným pacientům tuto bezesporu drahou léčbu předepsat, či nikoliv.

Cílem studie bylo zjistit postoje odborníků ke strategii předpisu prostředků uzavřeného okruhu u komplikovaných pacientů s diabetem 1. typu s omezenou adherencí k léčbě.

## Metody

Do studie bylo pozváno 8 diabetologů s dlouhodobou zkušeností s péčí o pacienty s diabetem mellitem 1. typu a léčbou uzavřeným okruhem. Byla jim zaslána kazuistika (uvedena níže) a byli vyzváni, aby se zamysleli nad tím, jak by postupovali s ohledem na předpis prostředků uzavřeného okruhu u kazuistického pacienta. Zasláný soupis byl dále s každým účastníkem probrán v telefonickém rozhovoru v průběhu 20–30 minut. Finální záznam navržených možností byl podroben tematické analýze.

## Kazuistika pro vyjádření odborníků

Jedná se o devětačtyřicetiletého pacienta s diabetem 1. typu s pokročilými komplikacemi diabetu.

Diabetes mellitus 1. typu mu byl diagnostikován v r. 1998, dlouhodobě není uspokojivě kompenzován. Hodnoty HbA1c se pohybovaly a pohybují v intervalu 85–145 mmol/mol s četnými hodnotami nad 100.

Od r. 2015 je v chronickém dialyzačním programu pro renální selhání při diabetické nefropatii, dialyzován je třikrát týdně.

Trpí diabetickou senzo-motoricko-vegetativní polyneuropatií s algickou složkou. Dolní končetiny jsou v důsledku syndromu diabetické nohy a těžké ischemické choroby, která byla opakovaně léčena angioplastikou, po amputacích metatarzu a prstů. Pravé oko je postiženo proliferativní diabetickou retinopatií, levé kompletní ztrátou zraku pro neovaskulární glaukom.

Pacient ročně prodělá 2–3 těžké hypoglykemie s bezvědomím. Má poruchu rozpoznávání hypoglykemie, aktuální hodnota Gold skóre je 4.

Za posledních deset let byl pětkrát hospitalizován pro akutní dekompenzaci s ketoacidózou.

Pacient třikrát prodělal akutní infarkt myokardu s následnou stentáží a aortokoronárním bypassesem, trpí chronickým srdečním selháváním (EF 40 %). Dále se léčí se sekundární renoparenchymovou hypertenzí a normocytární anémií rezistentní k erythropoetinu.

Léčen je intenzifikovanou inzulinovou terapií, užívá Fiasp 3 j-3 j-3 j a Toujeo 15 j na noc. Další medikace není pro tuto kazuistiku relevantní.

Od r. 2006 byl léčen inzulinovou pumpou, léčba ale byla pro non-adherenci v r. 2010 ukončena. Aktuálně používá flash glucose monitoring (FGM – Freestyle Libre).

Pacient kouří sedm cigaret denně, třináct let abstínuje, nelegální drogy neužívá.

Vystudoval SOŠ obor ošetřovatel/záchranář, pracoval jako ošetřovatel. Od r. 2013 je v plném invalidním důchodu. Žije sám, většinu času tráví doma, rodinné zázemí nemá. Sebeobsahu zvládá, nakoupí si, příležitostně využívá rozvoz jídel. Pro bolesti a neuropatii dolních končetin je pouze omezeně mobilní. Používá mobil, nemá internetové připojení.

## Výsledky

Na základě provedené analýzy bylo ve výpovědích identifikováno několik tematických oblastí týkajících se kazuistiky a současně reflektujících zkušenosti lékařů s obdobnými situacemi. Tyto oblasti jsou podrobněji strukturovány podle příslušných obsahů výpovědí.

Všichni dotazovaní odborníci konstatovali, že se jedná o mimořádně komplikovaného pacienta. Shodli se, že pacientovi by hybridní systém inzulinové pumpy s uzavřenou smyčkou nabídl, jelikož splňuje indikační kritéria pro tuto terapii a mohl by z ní při úspěšném užívání profitovat. Zároveň ale zmiňují řadu podmínek, jejichž splněním podmiňují šanci na úspěch tohoto pokusu. V následujícím textu jsou rozebrány nejdůležitější z nich.

## Motivace pacienta

V první řadě zmiňuje většina oslovených zájem a vnitřní motivaci pacienta samotného. Zmíněn je fakt, že „terapie může zlepšit část pacientových obtíží, nicméně nepovede k úplné úzdavě a bude náročná stran času i spolupráce“. Je zdůrazňováno, aby pumpu chtěl pacient sám a rozhodl se pro ni svobodně.

Dle dvou vyjádření je nutné zjistit, proč k non-adherenci a následnému ukončení léčby pumpou v minulosti došlo. Jako potenciální důvod je navrhována neschopnost měnit pravidelně sety a následná ketoacidóza nebo naopak problém s měřením glykemie, dávkováním inzulinu a aplikací bolusů. Další vyjádření navrhuje přizvat k hledání příčiny též psychiatra nebo psychologa a detailněji prozkoumat sociální

situaci pacienta ve smyslu rodinného zázemí. Angažmá blízkého člověka by mohlo v terapii významně pomoci.

Jiné vyjádření předkládá názor, že dlouhodobá znalost života a povahových rysů pacienta by měla přímo lékaři umožnit odhadnout míru adherence. Zároveň ale dodává, že „...udělat maximum a nepředjímat negativní výsledek je naší morální povinností.“

### Výběr vhodné pumpy

Výběr vhodné CSII s hybridním režimem by měl reflektovat pacientovu specifickou situaci. Je zdůrazněna potřeba uživatelsky jednoduššího systému, který co největší část „mentální“ práce vykoná za pacienta.

Většina odborníků se shodla, že před zavedením hybridního systému by měl pacient být již převeden na CGM, aby zavedení technologických prostředků bylo postupné a pacient měl možnost se s nimi sžít.

### Edukace

Všichni oslovení odborníci se shodli na důležitosti edukace pacienta. Ta by dle jejich komentářů měla být opakovaná a vícestupňová. Kromě principu fungování hybridního systému a rozdílů oproti pumpě samotné by měla být edukace zaměřena na praktické úkony s péčí o systém spojené, jako je výměna kanyly, naplňování zásobníku, péče o vpichy, dbaní na funkčnost senzoru a jeho propojení s pumpou a správná aplikace bolusů před jídlem.

Komentáře doporučují využít i firemní edukátory výrobců, kteří by krom proškolení pacienta mohli posoudit jeho domácí podmínky, zda pacient o systém skutečně zvládne sám pečovat a nebrání mu v tom například neuropatie, kterou má v anamnéze.

Dále by se měla edukace zaměřit na výživu, zejména na výpočty týkající se sacharidů, které jsou nejdůležitější součástí mentálního příspěvku pacienta k léčbě uzavřeným okruhem.

Komentáře, které se věnují i návrhům úvodního nastavení pumpy, se shodují, že by měla být nastavena tak, aby pokles glykemií byl postupný s ohledem na dlouhodobou dekompenzaci pacienta. Příliš rychlá kompenzace by mohla mít za následek například progresi diabetické retinopatie.

### Kontroly a hodnocení přínosu léčby

Časté kontroly v počátku terapie považují za zásadní všichni oslovení. Navrhují zkušební dobu, v jednom případě konkrétně na 2–3 měsíce, se zapůjčenou pumpou – preskripcí by následovala až po zvládnutí fungování pacienta v novém režimu. Komentáře zdůrazňují nutnost nastavit kritéria úspěchu léčby nikoliv dle kompenzace, ale dle adherence (procento času stráveného na senzoru kontinuálního monitorování, adherence k flexibilnímu režimu). Další komentář navrhuje soustředit se zpočátku na technické zvládnutí péče o systém, na počítání sacharidů a úpravu parametrů až s odstupem. Doporučeno je zahájení léčby za hospitalizace a častější kontroly po propuštění.

### Ekonomické souvislosti

Komentující uvádějí ve všeobecné rovině pozitivní vliv případného zlepšení kompenzace na výskyt akutních a progresí specifických

komplikací. Toto přináší velký benefit pro pacienta. Současně tento přínos může zabránit zvýšení nákladů na zdravotní péči u tohoto pacienta (např. snížením nákladů na akutní hospitalizace, oddálením slepoty...).

### Diskuze

#### Motivace pacienta

Adherence k léčbě se jeví jako hlavní a nejdůležitější cíl, ke kterému by práce s pacientem měla směřovat, pokud si přejeme, aby nová léčba zafungovala a naplnila tak potenciál zlepšit kvalitu života. Adherence je definována jako míra, kterou se pacientovo jednání shoduje s léčebným plánem, který sestavil lékař ve spolupráci s pacientem. Jedná se tedy o přístup, který je zaměřený na pacienta, partnerský charakter vztahu lékař-pacient a aktivní pacientovu účast. Studie ukazují, že klíčovým psychologickým prediktorem adherence k režimu u adolescentů s diabetem 1. typu je motivace (11).

Maclean a kol. rozebírá dva přístupy chápání pacientovy motivace, individualistický a sociální (10). Individualistický chápe motivaci ve zkratce jako čistě osobnostní rys. Sociální říká, že motivace je ovlivňována sociálními fenomény, jako je povaha pacientova sociálního zázemí nebo přístup zdravotnického personálu. V konkrétním případě uvádí, že nízká úroveň motivace je spojena s nízkou úrovní sociální integrace – doslova „na koho se může člověk spolehnout“. Pacient z naší kazuistiky v rozhovorech opakovaně uváděl, že s rodinou ani přáteli kontakt neudrží. Tato sociální izolace mohla být jednou z příčin pacientovy non-adherence. Vyhledání osob v pacientově okolí, které by byly ochotny zapojit se do pomoci s managementem choroby, by tak mohlo být důležitým nástrojem pro motivaci pacienta. Pokud by se nepodařilo takové osoby najít, bylo by možné za přispění sociálního pracovníka zajistit profesionální domácí péči.

Jedním z předpokladů nízké motivace může být i nedostatečná informovanost o následcích a rizicích. Přestože je informovanost pro zvládnutí diabetu důležitá, rozhodně ale není sama o sobě dostačující (11).

Cíleně je možné adherenci podpořit pomocí metody motivačního rozhovoru (z angl. motivational interviewing, MI). Ta byla původně vyvinuta jako nástroj pro léčbu závislosti na alkoholu a probíhá jako série rozhovorů pacienta s terapeutem nebo jiným vyškoleným zdravotníkem. Pacient má být terapeutovým nedirektivním a nekonfrontačním dotazováním povzbuzen k tomu, aby sám identifikoval aspekty svého chování, které souvisí s jeho zdravotním stavem a které by chtěl změnit. Sám si pak má stanovit realistické cíle, které ho k tomu dovedou (12, 13).

Z hlediska použití motivačního rozhovoru a dalších behaviorálních technik u pacientů s diabetem mellitem se některé studie zaměřují zejména na změny životního stylu, nikoliv na tzv. „diabetes-specific behaviours“, jako je kontrolování glykemie, aplikace inzulínu apod. (11). Na management právě těchto činností by se v rozhovoru mělo cílit a měřit jejich efektivitu.

V roce 2020 bylo publikováno review (14), které se zabývá účinností psychologických intervencí (kognitivně-behaviorální terapie, poradenství, rodinná terapie, psychoterapie a další) na self-management a kontrolu glykemie u diabetiků. Z výsledků plyne, že u dospělých paci-

entů s diabetem 1. typu psychologické intervence neměly na kontrolu glykemie vyjádřenou hodnotou HbA1c významný vliv. I přesto ale tyto intervence měly pro pacienty určitý význam – otázkou do budoucna je, zda by lepší zacílení, adekvátní počet intervencí nebo celkově větší mezioborový přístup nemohly fungovat lépe.

### Výběr vhodné pumpy

Výběr pumpy je vždy prováděn společně s pacientem, který má poslední slovo. Aktuálně jsou v České republice dostupné 4 systémy uzavřených okruhů hrazených ze zdravotního pojištění, které by měly být pacientovi představeny. Z hlediska minimalizace „mentální práce“ u tohoto pacienta se nám jeví jako nejvhodnější systém Medtronic MiniMed 780G. S ohledem na možnost nastavení většího rozsahu cílových hodnot glukózy a tím větší možnosti postupného poklesu glykemií se aktuálně jeví nejvhodněji systém CamAPS FX.

### Edukace

Systém edukace je v České republice díky dlouhodobě používané léčbě pomocí inzulínových pump velmi dobře propracovaný (15). U tohoto pacienta bychom zvolili individuální přístup s opakovanou

**Tab. 1.** Náklady léčby za hospitalizace; následující tabulka shrnuje hospitalizace pacienta za poslední 4 roky, jejich důvod, délku a náklady

Rok	důvod	délka (dny)	náklady (Kč)
2020	hyperglykemie	6	8 132
	pneumonie s doprovodnou ketoacidózou	12	14 294
2021	revaskularizace ICHDK	3	4 341
2022	kompensace diabetu před operací katarakty	5	6 818
	NSTEMI	9	48 182
	nezjištěn	1	1 492
2023	kompensace diabetu před operací katarakty	5	4 872
	protrahovaná hypoglykemie	3	4 182
	absces podkoží a mediastina po sternotomii, dekompenzace diabetu	3	4 485
	hyperhydratace, diabetická noha	3	3 687
	spondylodiscitis	26	40 316
	doléčení spondylodiscitis, protrahované hypoglykemie	27	21 407
<b>průměrné náklady na léčbu za hospitalizace</b>			<b>40 552 Kč/rok</b>

**Tab. 3.** Odhad nákladů na léčbu inzulínovou pumpou; v následující tabulce je shrnut odhad nákladů na léčbu pumpou s hybridním systémem (technický materiál) včetně přepočtu na jeden rok léčby. Ceny vychází z ceníku VZP aktuálního k 9/2023

Součástka	životnost/ks	cena/ks (Kč)	cena/rok (Kč)
pumpa Minimed TM 780G	4 roky	91 000	22 750
CGM systém*	vysílač G4 bezkalibrační	1 rok	5 000
	senzor G4 bezkalibrační	1 týden	930
zásobník**	3 dny	57	7 410 (130 ks v balení po 10)
set**	3 dny	190	24 700 (130 ks v balení po 10)
<b>celkové náklady na léčbu</b>			<b>109 150 Kč/rok</b>

\* maximální hrazení CGM systému pojišťovnou je 60 000 Kč

\*\* maximální hrazení pojišťovnou 130 ks/rok, tedy dle tabulky

edukací. Změna terapie by proběhla po vyšetření všech komplikací a případném ošetření retinopatie. Samotné zavedení pumpy by probíhalo za hospitalizace a po předchozím výkladu o technickém ovládní systému, na kterém by participoval edukátor výrobce.

Vzhledem k tomu, že pacient nemá připojení k internetu, by v úvodu terapie byly nutné častější návštěvy pacienta u diabetologa, první cca po týdnu od propuštění. Pacientovi by byly nabídnuty telefonické konzultace dle potřeby a zároveň s pravidelným aktivním voláním ze strany zdravotnického zařízení. Výhodou by bylo zajištění internetového připojení.

Vhodná by byla domácí podpůrná péče sestrami domácí péče, ideálně obeznámených s ovládním systému uzavřeného okruhu.

### Kontrola úspěšnosti léčby

Nastavení pumpy by mělo umožnit pozvolný pokles hodnot glykemie vzhledem k dlouhodobé hyperglykemii. Ke zvážení by bylo období s pumpou a kontinuální monitorací bez sepnutí uzavřeného okruhu, které by postupný pokles glykemie umožnilo nejvíce.

Kontrolou úspěšnosti by bylo zlepšení hodnot HbA1c, minimalizace hypoglykemií a spokojenost pacienta, sledovány by byly obvyklé parametry kontinuální monitorace time in/under/above range a variabilita glykemií.

### Ekonomické souvislosti

V rámci získání komplexního pohledu na zkoumanou oblast jsme se pokusili zmapovat ekonomické souvislosti zdravotní péče u našeho pacienta. Ukazuje se, že lze relativně snadno vyčíslit bodovou hodnotu hospitalizací. Podstatně složitější je ale vyčíslit náklady související se sociální péčí. Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP) vyčísluje průměrné roční náklady na dialýzu k roku 2022 na 613 tis. Kč/osoba (16). Sociální náklady na péči o nevidomého pacienta

**Tab. 2.** Náklady na monitoraci hladin glukózy pomocí FGM; tabulka shrnuje náklady na senzory Freestyle Libre 2, které jsou v současnosti pacientem využívány. Přijímač je nutný, pokud pacient nemá telefon kompatibilní se systémem

Součástka	životnost/ks	cena/ks (Kč)	cena/rok (Kč)
Senzory Freestyle Libre 2 26 ks/rok	14 dní	1 558	40 508
Přijímač (čtečka) pro Freestyle Libre	4 roky	1 534	384

jsou obtížně vyčíslitelné, dle reference z roku 2010 se pohybovaly v rozmezí 196–731 tis./rok při započítání nepřímé ztráty HDP u pacientů v produktivním věku (17). Další získaná data jsou uvedena v tabulkách 1 a 2.

Z dat vyplývá ekonomický benefit zavedení uzavřeného okruhu v případech, že by se pacient vyhnul úplné slepotě.

## Závěr

Oslovení odborníci se shodli na zavedení systému do léčby pacienta s kontrolou efektu. V širším kontextu nákladů je využití systému ekonomicky efektivní. Mezi hlavní důvody patří zabránění progresi dalších komplikací diabetu (zejména zabránění úplné ztrátě zraku) a snížení počtu hospitalizací v důsledku dekompenzace základního onemocnění.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Autoři prohlašují, že v souvislosti s touto studií nemají žádný konflikt zájmů. Článek nebyl nabídnut k publikaci žádnému jinému subjektu. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Autoři děkují všem, kteří poskytli vyjádření v rámci této studie. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Hidden MODY-Looking for a Needle in a Haystack. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 2;9:355. doi: 10.3389/fendo.2018.00355.
- Kvapil M. Diabetologický registr. In *Diabetologie 2019*, Praha, Triton, 1. vydání, 2019. ISBN: 978-80-7553-676-1
- Brož J, Malinová J, Nunes MA, et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25-64 in the Czech Republic: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108470.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018;14:88-98.
- Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J, et al. Current level of glycaemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therapy*. 2018;9(5):1897-1906.
- Di Molfetta S, Caruso I, Cignarelli A, et al. Professional continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan 20. doi: 10.1111/dom.14981.
- Elbshy M, Haszard J, Smith H, et al. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022 Aug;39(8):e14854.
- Urbanová J, Michalec J, Brož J. Špičkové technologie v medicíně - vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykémie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review. *Vnitr Lek*. 2021;67(6):346-350. doi: 10.36290/vnl.2021.091.
- Holubová A, Vlasáková M, Mužík J, Brož J. Customizing the Types of Technologies Used by Patients With Type 1 Diabetes Mellitus for Diabetes Treatment: Case Series on Patient Experience. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Jul 9;7(7):e11527.
- Maclean N, Pound P. A critical review of the concept of patient motivation in the literature on physical rehabilitation. *Soc Sci Med*. 2000;50(4):495-506
- Swanson V, Maltinsky W. Motivational and behaviour change approaches for improving diabetes management. *Practical Diabetes*. 2019;36(4):121-125.
- Channon S, Smith VJ, Gregory JW. A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):680-683
- Salvo MC, Cannon-Breland ML. Motivational interviewing for medication adherence. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(4):e354-e363
- Winkley K, Upsher R, Stahl D, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2020;24(28):1-232.
- Jirkovská A, Jirkovská J, Čechová K, Havlová V, et al. Skupinová edukace diabetiků. *Jak na to...Geum*, Praha 2017, ISBN: 978-80-87969-33-5
- Nezanebávejte své ledviny, nabáda klienty VZP a poukazuje na důležitost preventivních prohlídek – VZP ČR. [www.vzp.cz](http://www.vzp.cz). Accessed November 16, 2023. <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/nezanebavejte-sve-ledviny-nabada-klienty-vzp-a-poukazuje-na-dulezitost-preventivnich-prohlidek>
- Nejvážnější oční onemocnění vedoucí ke ztrátě zraku. [Zdravi.euro.cz](http://zdravi.euro.cz). Accessed November 16, 2023. <https://zdravi.euro.cz/clanky/nejvaznejsi-ocni-onemocneni-vedouci-ke-ztrate-zraku/>

## KNÍŽNÍ NOVINKA



### Multimorbidita v klinické praxi

Jan Václavík, Zdeněk Lys a kolektiv

Monografie zkušeného autorského kolektivu přináší ucelený pohled na polymorbidního pacienta z hlediska obecného i z hlediska jednotlivých odborností.

Dominantní zaměření publikace je na geriatrické pacienty se všemi jejich specifiky, ale problematika polymorbidity se týká také mladších pacientů.

Autoři v době téměř vsudypřítomného nadbytku dostupných informací přicházejí s monografií, která vyplňuje mezeru na trhu. Přináší nejdůležitější doporučení pro diagnostiku a léčbu v různých specializacích.

Kniha je svým širokým záběrem určena praktickým lékařům, internistům i jiným specialistům.

Cena: 759 Kč

Počet stran: 344

# Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti

Václav Šmíd<sup>1</sup>, Karel Dvořák<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>2</sup>Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) představuje spolu s alkoholovou chorobou jater nejčastější chronická onemocnění jater české populace. Obě jednotky mohou nabývat v závislosti na pokročilosti onemocnění celé spektrum klinických obrazů od prosté steatózy až po cirhózu jater s jejími závažnými komplikacemi – zejména portální hypertenzí a hepatocelulárním karcinomem. S rostoucí prevalencí diabetu mellitu 2. typu a obezity vzrůstá význam zejména první výše jmenované choroby, o jejíž diagnostice a léčbě pojednává tento článek. Současně si autoři dovoluují čtenáře upozornit na komplexní změnu nomenklatury jaterních onemocnění, která klade mnohem větší důraz na kardiometabolická rizika s nimi spojená. Současně bylo reflektováno přání pacientů ve vztahu k vynechání stigmatizujících pojmů „(ne)alkoholová“ a „tuková“ v názvu onemocnění. Jako zastřešující termín byl zvolen název steatotické jaterní onemocnění (SLD; steatotic liver disease), který zahrnuje různé etiologie steatózy. Původní NAFLD se nyní nazývá MASLD (z angl. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), tedy jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. MASLD zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl proto zachován. Preferovaný název je nyní MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (z angl. Metabolic-Associated SteatoHepatitis).

**Klíčová slova:** jaterní cirhóza, jaterní fibróza, jaterní steatóza, MASLD, metabolický syndrom, steatohepatitida.

## The liver manifestation of metabolic syndrome is now called MASLD – an up-to-date view of the most common liver disease today

Non-alcoholic fatty liver disease together with alcohol-related liver disease represent the most common chronic liver diseases in the Czech population. Both could – according to their severity – manifest as a whole spectrum of clinical pictures from simple steatosis to cirrhosis with its serious complications, especially portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Due to increasing prevalence of diabetes mellitus type 2 and obesity, the first disease mentioned above gains importance and this article is discussing its diagnosis and treatment options. At the same time, the authors take the liberty of drawing the reader's attention to a significant change in the nomenclature of liver diseases placing much greater emphasis on the associated cardiometabolic risks. At the same time, the wishes of the patients were reflected and stigmatizing terms „non-alcoholic“ and „fatty“ were omitted. The name steatotic liver disease (SLD), which affects various etiologies of steatosis, was chosen as an umbrella term. The original NAFLD is now called MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), i.e. liver steatosis associated with metabolic dysfunction. MASLD includes patients who have hepatic steatosis, one of the five cardiometabolic risk factors and drink minimal amounts of alcohol. The term steatohepatitis is still considered an important pathophysiological concept and has therefore been retained. The preferred name is now MASH – Metabolic-Associated SteatoHepatitis.

**Key words:** liver cirrhosis, liver fibrosis, liver steatosis, MASLD, metabolic syndrome, steatohepatitis.

MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, VFN a 1. LF UK, Praha  
vaclav.smid@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):E9-E14

Článek přijat redakcí: 10. 10. 2023

Článek přijat po recenzích: 18. 1. 2024

## Úvod

### Změna nomenklatury jaterních onemocnění

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) je nejčastější onemocnění jater současnosti. Jeho prevalence ve vyspělých zemích již v některých oblastech přesáhla 35 % (1) a odhaduje se, že v roce 2035 bude atakovat 50 % (2). NAFLD může nabývat několika stadií: jaterní steatóza, steatohepatitida +/- jaterní fibróza a v neposlední řadě jaterní cirhóza a její komplikace spojené zejména s portální hypertenzí a jaterní insuficiencí. Vzhledem k úzkému vztahu NAFLD s civilizačními chorobami byla v posledních letech hojně diskutována změna názvu tohoto onemocnění. Výsledkem je přijetí komplexní změny nomenklatury onemocnění jater v rámci tzv. Delphi panelu z června loňského roku (3). Pojmy „(ne)alkoholový“ a „tukový“ v názvu považovalo za stigmatizující 61, resp. 66 % respondentů. Název steatotické jaterní onemocnění (SLD) byl zvolen jako zastřešující termín, který zahrnuje různé etiologie steatózy. Název vybraný jako náhrada za NAFLD je MASLD (z angl. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl zachován, je doporučeno užívat termín MASH (z angl. Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis). Panovala shoda na úpravě definice tak, aby zahrnovala přítomnost alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů (nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze, dyslipidemie) (Obr. 1). Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD. Současně byla definována nová kategorie mimo čistě „nealkoholové“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za

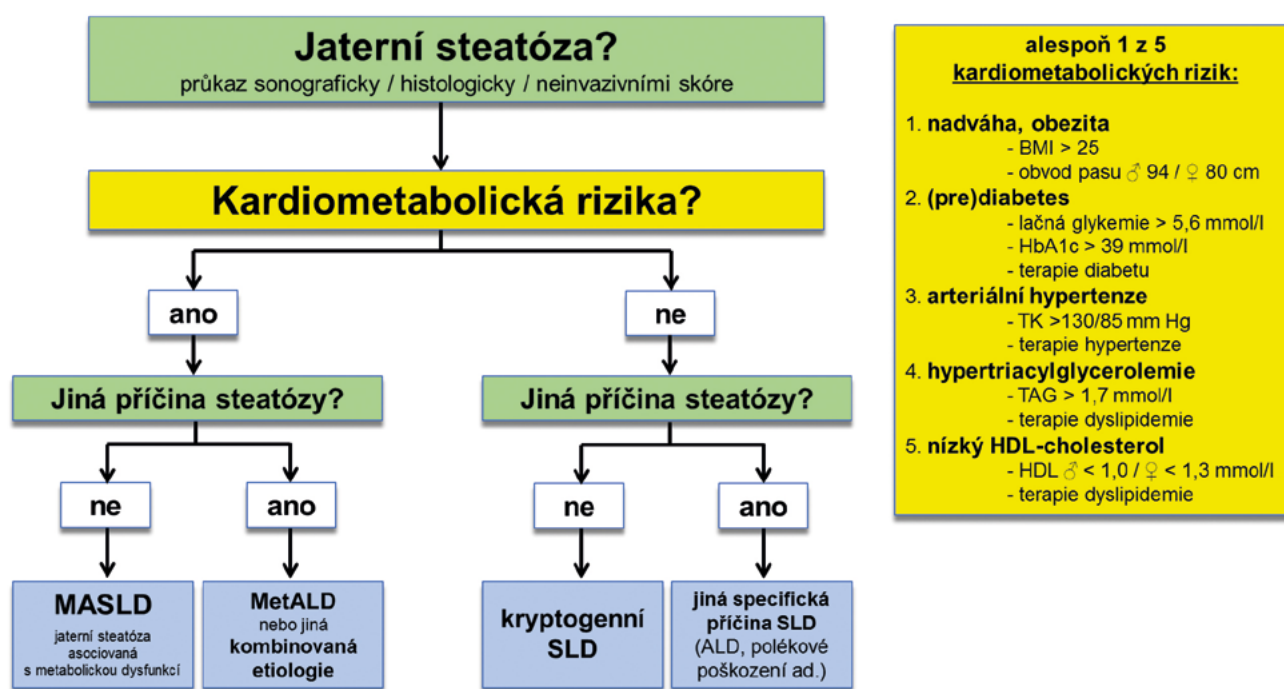
týden (140 až 350 g/týden u žen a 210 až 420 g/týden u mužů), které však nemají ryze alkoholovou chorobu jater (ALD z angl. Alcohol-related Liver Disease; více než 350 g resp. 420 g čistého lihu týdně) (Obr. 2). To i podle našeho názoru pravděpodobně lépe vystihuje reálnou klinickou situaci významné části našich pacientů.

Autoři tohoto sdělení se domnívají, že převzetí nové nomenklatury a jeho překlad do češtiny by měly odrážet jak jazykové, tak lokální vlivy z pohledu patogeneze diskutovaných onemocnění. Současně by měla být snaha názvosloví zjednodušovat, aby jej mohli snáze přijmout lékaři jiných odborností a také pacienti, kterým by mělo být srozumitelné. Proto budou v textu dále užívány zkratky SLD a MASLD, kdy za jejich nejvhodnější překlad považujeme pojmy jaterní steatóza a jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. Dle našeho názoru je v běžné praxi obtížné u pacientů s jaterním onemocněním zcela exaktně a spolehlivě kalkulovat konzumaci alkoholu v řádu desítek gramů, tedy stanovit přesnou hranici, kdy lze alkohol považovat za hlavní faktor vzniku jaterního onemocnění. Jakákoli konzumace alkoholu nad 200 g týdně (cca 2 piva/1,5 sklenice vína denně) je prokazatelně škodlivá a zásadní měrou se podílí na vývoji jaterního onemocnění. Pacienti konzumující větší množství alkoholu bychom tudíž měli motivovat k abstinenci. Je třeba také zdůraznit, že škodlivé působení alkoholu na játra je velmi individuální a účinky jsou modifikovány řadou faktorů (včetně genetické predispozice).

### MASLD je komplexní onemocnění s řadou komorbidit

Nadváha a obezita v evropském regionu dosáhly epidemických rozměrů a postihují téměř 60 % dospělých, až třetinu školou povinných dětí a cca 8 % dětí mladších 5 let (4). Staly se tak hlavními determinanty

**Obr. 1.** Kardiometabolická kritéria při hodnocení MASLD



Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz jaterní steatózy a alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů: nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze a/nebo dyslipidemie. Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

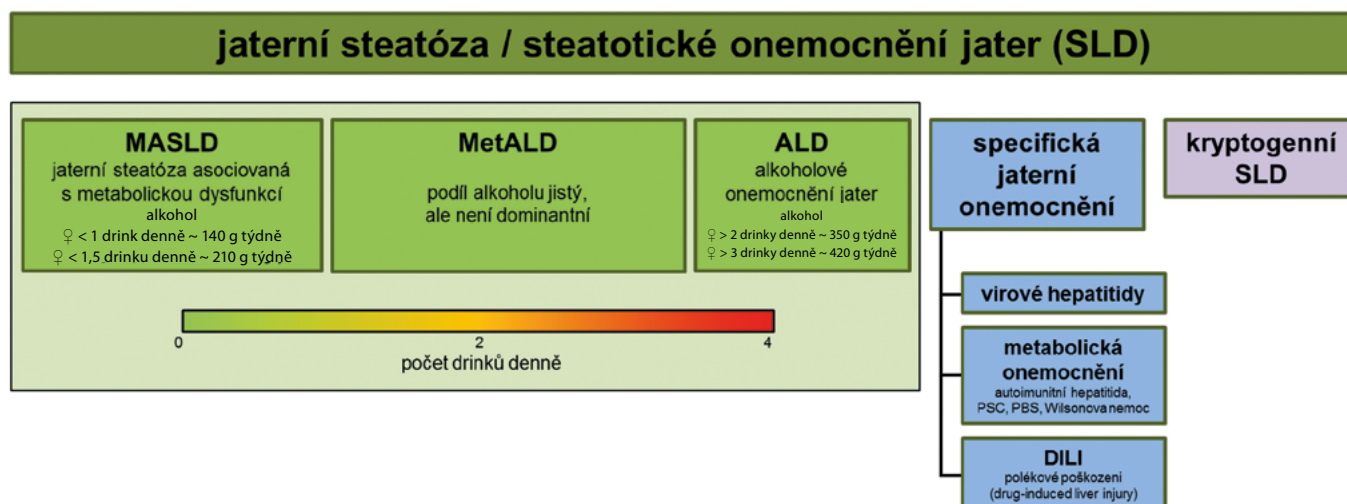
**Obr. 2.** Nová klasifikace jaterních chorob se zaměřením na steatotické jaterní onemocnění (Steatotic Liver Disease; SLD)

Schéma nové klasifikace jaterních chorob definuje steatotické jaterní onemocnění (SLD), které má mnoho potenciálních etiologií. Nejčastější příčinu SLD představuje MASLD, jež je kromě přítomnosti jaterní steatózy asociována vždy alespoň s jedním kardiometabolickým rizikem, a alkoholová choroba jater (ALD). Současně byla definována nová kategorie mimo ryze „nealkoholovou“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za týden, které ale nemají čistě ALD. Nová klasifikace také zohledňuje situace, kdy může koexistovat více etiologií steatózy, např. MASLD + autoimunitní hepatitida, nebo virová hepatitida. ALD – alkoholové jaterní onemocnění; MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

nemocnosti a úmrtnosti v Evropě. Prevalence MASLD mezi pacienty s nadváhou a obezitou dosahuje téměř 80 % a MASH (potenciálně progresivní formy) cca 30 %. Pacienti s MASLD mají 2–5x vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu (DM2). Vztah je však obousměrný – stejně tak pacienti s DM2 mají signifikantně vyšší riziko vzniku a progresu MASLD, kdy cca 70 % diabetiků v EU má některý ze stupňů MASLD. Prevalence MASH mezi diabetiky se pohybuje mezi 20–37 procenty. V jaterní biopsii jedinců s DM2 a MASLD má pokročilou fibrózu cca 17 % z nich (5), to platí i v české populaci (6). U pacientů s MASLD se významně častěji vyvíjí inzulinová rezistence, dyslipidemie, arteriální hypertenze a další kardiovaskulární onemocnění (arytmie, infarkt myokardu ad.), chronické onemocnění ledvin, syndrom spánkové apnoe, psychiatrické poruchy či sexuální dysfunkce (7, 8). Nezanedbatelné je také zvýšené riziko onkologických onemocnění včetně hepatocelulárního karcinomu (HCC). Ten u MASLD velmi často vzniká v necirhotickém terénu (až 39 % případů) a ve srovnání s ALD (HCC v necirhotickém terénu pouhých 9 %) tak prakticky uniká možnostem surveillance, resp. časného záchytu (9, 10).

## Diagnostika

Diagnostika MASLD zahrnuje kombinaci hodnocení anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních parametrů, zobrazovacích metod a specifických nástrojů pro hodnocení steatózy a především jaterní fibrózy. Základním předpokladem je také vyloučení ostatních jaterních chorob. Pro posouzení rizikových faktorů spojených s MASLD je nezbytný pečlivý odběr anamnézy. U pacientů je potřeba zhodnotit konzumaci alkoholu, stravovací návyky a pohybovou aktivitu, rodinnou anamnézu (onemocnění jater včetně MASH cirhózy u příbuzných) a přítomnost komorbidit, zejména těch spojených s metabolickým syndromem – inzulinové rezistence/DM2, nadváhy/obezity, dyslipidemie a arteriální hypertenze (Obr. 1).

Klinická manifestace zejména časných stadií MASLD je velmi chudá. Nemalá část pacientů, často až při cíleném dotazu, připouští tlaky v pravém podžebří. Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz jaterní steatózy za současného vyloučení jiné jaterní choroby (virové hepatitidy, autoimunitní choroby, cholestatické syndromy či vzácná metabolická onemocnění) (Tab. 1). Senzitivita sonografie není u mírné steatózy

**Tab. 1.** Vyloučení ostatních jaterních chorob

	základní test	rozšířený test
<b>virové hepatitidy</b>	HBsAg, anti-HCV	PCR HBV DNA HCV RNA
<b>přetížení Fe</b>	ferritin saturace transferinu	genetické testování (hemochromatóza)
<b>autoimunitní choroby (AIH, PBC, PSC)</b>	AMA, SMA, ANA, imunoglobuliny	anti-LKM, anti-SLA, ANCA, celiakie
<b>metabolické choroby</b>	alfa-1-antitrypsin, štítná žláza, ceruloplazmin, odpady Cu do moči	
<b>alkoholová choroba jater</b>	kvantifikace konzumace alkoholu (včetně minulosti) AUDIT-C dotazník (< 5 = OK)	

Nedílnou součástí diagnostiky MASLD je vyloučení přítomnosti jiné jaterní choroby, zejména alkoholové choroby jater, virových hepatitid, autoimunitní hepatitidy, cholestatických syndromů či vzácných metabolických onemocnění (Wilsonova choroba, hemochromatóza ad.).

AIH – autoimunitní hepatitida; AMA – antimitochondriální protilátky; ANA – antinukleární protilátky; ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; PBC – primární biliární cholangitida; PSC – primární sklerozující cholangitida; SLA – rozpustný jaterní antigen; SMA – protilátky proti hladkým svalům

(cca do obsahu 10 % tuku) dostatečná a pohybuje se kolem 55 %, jsme tedy schopni detekovat pouze každého druhého pacienta s mírným stupněm steatózy. Moderní sonografické přístroje navíc umožňují určitou kvantifikaci steatózy na základě hodnocení dorzální atenuace akustického signálu. Tuto metodu také využívá tzv. CAP (z angl. Controlled Attenuation Parameter), který je součástí FibroScanu®. Téměř shodnou senzitivitu v detekci steatózy jako sonografické přístroje mají některé indexy využívající běžně dostupné laboratorní a klinické parametry (Fatty Liver Index nebo Hepatic Steatosis Index). Představují ideální screeningový nástroj například při preventivních vyšetřeních praktickými lékaři a umožňují časnou a cílenou intervenci v oblasti životního stylu ještě před rozvojem mnoha komponent metabolického syndromu. Jejich použití je bohužel limitováno vyčerpáním daných lékařů.

U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy vyloučit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre (věk, AST, ALT, trombocyty). Pokud je hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Podle výsledku dále pacienta dispenzarizujeme (Obrázek 3). Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi. Kromě FIB-4 existují další skórovací systémy (NAFLD Fibrosis Score, ELF™ test a další).

Zlatým standardem v detekci a kvantifikaci jaterní steatózy jsou metody založené na magnetické rezonanci – MR spektroskopie (MRS)

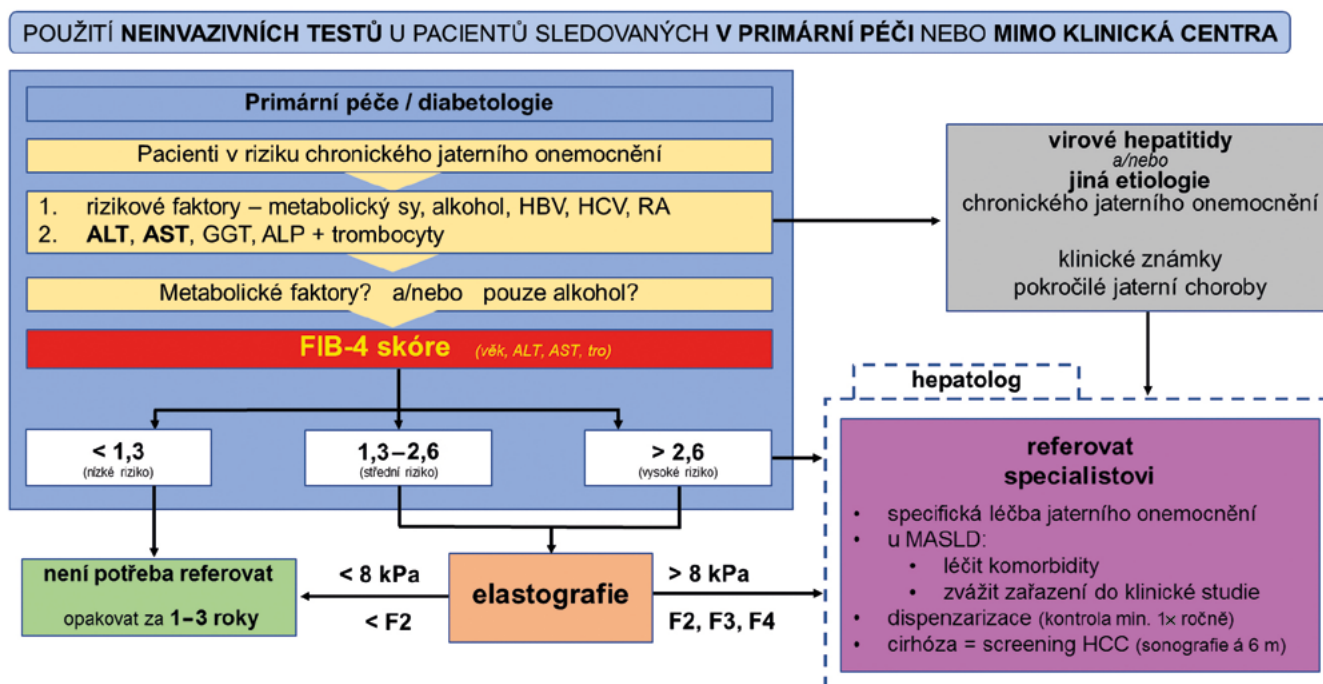
a MR-proton density fat fraction (MR-PDFF). Tyto metody bývají využívány zejména v klinických studiích, ačkoli potřebný software bývá běžnou součástí moderních MR přístrojů. Jaterní biopsie je jedinou modalitou umožňující diagnostiku MASH (tedy nekroinflatorních změn). V současné době ji v klinické praxi provádíme zejména v situaci diagnostických nejasností a v rámci klinických hodnocení léčiv. Rutinní využití necílené jaterní biopsie v detekci steatózy či fibrózy bylo v současnosti nahrazeno metodami neinvazivními.

Jako velmi důležitý se jeví aktivní screening kardiovaskulárních onemocnění, které představují nejčastější příčinu úmrtí osob s MASLD a prevalence těchto onemocnění je u nich oproti běžné populaci významně zvýšena (12). Nabíráme lipidový a glykemický panel, optimálně cholesterol (celkový, LDL, HDL), triacylglyceroly, lačnou glykemii a glykovaný hemoglobin (HbA1c). Screening potenciální inzulínové rezistence a diabetu je u pacientů s MASLD doporučován. Stejně tak diabetologické asociace doporučují aktivně pátrat po MASLD u pacientů s DM2 (11). Proaktivní bychom měli být také ve screeningu a prevenci onkologických onemocnění, jejichž prevalence je u pacientů s MASLD taktéž zvýšena. Screening HCC u pacientů s MASLD není definován, vyjma pacientů s jaterní cirhózou, kteří by měli podstupovat standardní screeningový proces (ultrazvuk břicha každých 6 měsíců). Screening kolorektálního karcinomu a dalších nádorových onemocnění se řídí standardními doporučeními.

## Terapie

V současné době neexistuje žádný lék schválený Evropskou léčkovou agenturou (EMA) či americkým Úřadem pro kontrolu potravin

**Obr. 3.** Diagnostika pokročilé jaterní choroby v běžné praxi, resp. mimo klinická centra



U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy zhodnotit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre, které je snadno dostupné i v běžné praxi a mimo klinická centra. Pokud je jeho hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi.

DM2 – diabetes mellitus 2. typu; FIB-4 – Fibrosis-4 Index

a léčiv (FDA) k léčbě MASLD. Jedním z hlavních problémů nalezení účinné farmakoterapie je velmi komplexní patogeneze onemocnění zahrnující vlivy prostředí, stravy, fyzické aktivity, složení mikrobiomu a v neposlední řadě genetické faktory. Základním mechanismem vzniku a progresu MASLD je metabolická dysfunkce a inflexibilita (zahrnující mj. dysregulaci tukové tkáně) vyplývající z výrazné nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie.

Základem léčby MASLD je komplexní změna životního stylu, jejímž cílem je rozrušení tzv. trojího negativního fenotypu chování zahrnujícího sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity a nevhodné dietní návyky. Pacienty s MASLD bychom měli vždy motivovat k přijetí zásad vyvážené a pestré stravy bohaté na zeleninu, zvýšení úrovně fyzické aktivity a udržení přiměřené tělesné hmotnosti. Ke zdravému životnímu stylu samozřejmě patří i vyhýbání se nadměrné konzumaci alkoholu, který je (mimo svoji toxicitu) také velmi denzním zdrojem energie (energetický příjem z tří desetistupňových piv je roven 100 g mléčné čokolády). Jako neefektivnější se jeví vyloučení příjmu přidaných cukrů, fruktózy (zejména ve slazených nápojích a džusech), rafinovaných sacharidů, nasycených mastných kyselin a průmyslově zpracovaných potravin. Cílem je snížení kalorického příjmu o cca 500 kcal denně. Pacienti s MASLD velmi často přijímají také nadbytečné množství bílkovin. Doporučujeme proto vyváženou stravu bohatou na zeleninu, celozrnné výrobky, více vlákniny, ovoce a ryb. Jako nejvhodnější se jeví tzv. středomořská dieta (Obr. 4). Je však třeba pacienty poučit, co přesně toto označení znamená. Recentní průzkum mezi českými pacienty s MASLD odhalil, že nemalá část pacientů (41 %) neví, co středomořská dieta je, a cca 15 % do ní řadí primárně konzumaci pizzy (13). Pacienty s MASLD neodrazujeme od pití kávy, která dle posledních poznatků vykazuje prospěšné účinky v patogenezi MASLD (14).

Metody přerušovaného půstu (známé jako „intermittent fasting“ nebo koncentrace příjmu potravy do několikahodinového okna během dne) se taktéž jeví jako efektivní (15). Redukce tělesné hmotnosti je neefektivnější způsob zlepšení histopatologických známek MASLD.

Pokles již o 5 % tělesné hmotnosti vede k významné redukci jaterní steatózy a částečně také nekroinflatorních změn. Za optimální se považuje snížení o 7–10 %, kterého však dosáhne a udrží jej pouze zlomek pacientů (cca 10 %) (16). Pacientovi je vždy třeba zdůraznit, že redukcí tělesné hmotnosti významně snižuje také riziko kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Neodmyslitelnou součástí změny životního stylu je dostatečná fyzická aktivita. Je důležité ji vnímat ve dvou rovinách: běžnou denní aktivitu spojenou s denním rytmem (cesta do/ze zaměstnání, pohyb v zaměstnání apod.) a na cílenou, tj. plánovanou a pravidelnou fyzickou aktivitu střední intenzity (cvičení pro zdraví). Ta by měla dosahovat ideálně 130–150 minut týdně. Při jejím výběru vždy zohledňujeme zdravotní stav pacienta a jeho preference.

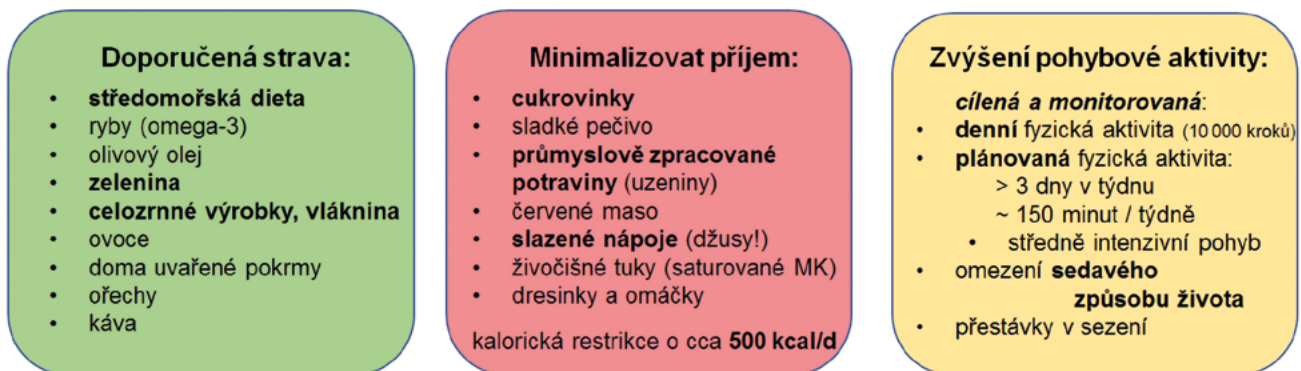
Zvýšení fyzické aktivity umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a přináší také řadu „extrahepatálních“ výhod: zlepšuje kardiorepirační zdatnost, parametry krevního tlaku, příznivě ovlivňuje inzulínovou rezistenci, snižuje množství viscerálního tuku a míru lipotoxicity, zlepšuje spánek, náladu, sebevědomí a zvyšuje svalovou sílu i objem a také kostní denzitu. Zvýšení kardiorepirační zdatnosti a svalové síly napomáhá udržet a zlepšit schopnost vykonávat každodenní činnosti a zlepšuje tak celkově kvalitu života pacientů s MASLD.

Velmi důležitou součástí změn životního stylu je také minimalizace času stráveného před obrazovkou a snaha o redukci doby sezení s jejím pravidelným a plánovaným přerušováním. Aplikovat výše uvedené postupy do praxe významně ulehčuje využití moderních technologií, zejména „chytrých“ hodinek, náramků či prstenů.

## Léčba komorbidit

U pacientů s MASLD nikdy neléčíme pouze jaterní onemocnění. Vždy aktivně pátráme po přítomnosti dalších komorbidit spjatých s metabolickým syndromem, které často akcelerují vývoj MASLD a představují pro pacienty mnohdy větší zdravotní riziko než samotná jaterní choroba. Málokterý dosud s ničím neléčený pacient s jaterní steatózou bývá skutečně zcela zdravý.

**Obr. 4.** Doporučené postupy vedoucí ke komplexní změně životního stylu



Terapie MASLD se při neexistující kauzální farmakoterapii opírá o komplexní změnu životního stylu vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti. Ta je ve své podstatě neúčinnější terapií a vede také k redukci rizika kardiovaskulárních a onkologických onemocnění. Z dietních opatření můžeme doporučit tzv. středomořskou dietu, mj. vedoucí k redukci kalorického příjmu (ideálně o cca 500 kcal denně). Dostatečná pohybová aktivita je neodmyslitelnou součástí změn životního stylu, a kromě běžné denní aktivity se opírá o pravidelné a systematicky plánované cvičení v rozsahu alespoň 150 minut týdně. Nárůst fyzické aktivity přináší řadu „extrahepatálních“ výhod, umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a zvyšuje kardiorepirační zdatnost. Komplexní změny životního stylu ve svém důsledku zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí

Léčba dyslipidemie by měla být zahájena co nejdříve a neměla by být přerušována. U pacientů s MASLD je užití statinů bezpečné. Je doporučeno zejména pro redukcí kardiovaskulárního rizika, a to u všech stadií onemocnění včetně kompenzované jaterní cirhózy. Léčba statiny je asociována s poklesem aktivity jaterních transamináz. Navíc u pacientů s mírně až středně zvýšenými aktivitami aminotransferáz je redukcí kardiovaskulárního rizika výraznější ve srovnání s jedinci s normálními jaterními testy. Použití u pacientů s dekompenzovanou cirhózou je otázné, doporučuje se pouze u pacientů s velmi rizikovým kardiologickým profilem. Po nasazení statinů často dojde k přechodnému vzestupu aktivity transamináz, který nevyžaduje přerušování léčby ani úpravu dávky. Užití fibrátů u hypertriacylglycerolemie není kontraindikováno.

Zcela zásadní je léčba diabetu. Vznik inzulinové rezistence je jedním z klíčových patofyziologických kroků vzniku MASLD a správná léčba DM2 významnou měrou oddaluje vznik MASH a jaterní fibrózy, resp. její progresi. U pacientů s MASLD by diabetolog měl vždy zvážit užití nejmodernějších preparátů, zejména agonistů glukagon-like peptidu-1 (GLP-1 RA) a gliflozinů (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2), které vedou k redukcí tělesné hmotnosti (18). U pacientů s pokročilými formami MASLD (MASH a pokročilá jaterní fibróza (> F2)) bychom tyto preparáty měli použít preferenčně (19, 20). Použití glitazonů (pioglitazon) bylo doporučováno u MASH, avšak je nutné zvážit reálné riziko asociovaného nárůstu hmotnosti, které tuto léčbu může provázet. Glitazony by proto neměly být po metforminu léčbou první volby.

Metody bariatrické chirurgie účinně řeší MASLD a MASH u většiny pacientů bez cirhózy, snižují mortalitu na kardiovaskulární a onkologická onemocnění a měly by být zvažovány jako terapeutická možnost u pacientů, kteří splňují příslušná kritéria. Po vyčerpání možností moderní farmakoterapie tak představují dobrou možnost, jak lze dosáhnout dlouhodobé redukce hmotnosti. U pacientů s cirhózou je nutné důsledně zvažovat poměr rizika a přínosu v rámci multidisciplinárního týmu. Při dekompenzaci jaterní cirhózy jsou tyto metody kontraindikovány.

## Výhled do (blízké?) budoucnosti – cílená farmakoterapie MASLD

Nalezení účinné farmakoterapie je předmětem intenzivního výzkumu. I přes mimořádné úsilí a enormní objem vynaložených prostředků dosud nebyla objevena molekula či jejich kombinace, která by účinně ovlivnila steatohepatitidu (tedy nekroinflatorní změny) a současně vedla k regresi jaterní fibrózy v obvyklém časovém rozmezí většiny klinických hodnocení, tedy během cca jednoho roku. Vzhledem k počtu neúspěšných studií někteří autoři dokonce hovoří o tzv. „hřbitovu molekul v léčbě MASLD“ (21). Jedním z hlavních úskalí je nutnost provedení jaterní biopsie a její obtížné hodnocení (22).

Většina klinických hodnocení cílí na pacienty s vysokým stupněm aktivity choroby a středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou.

Jako nejslibnější se v současné době jeví použití GLP-1 RA (semaglutid, liraglutid, dulaglutid, exenatid) či PPAR agonistů (lanifibranor), event. jejich kombinace. Mezi další slibné molekuly patří tirzepatid, který prokázal podstatně větší glykemickou kontrolu a pokles hmotnosti ve srovnání se selektivním dulaglutidem (GLP-1 RA). Tirzepatid je duální na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid (GIP) a GLP-1 RA, jež řadíme mezi inkretiny, které stimulují sekreci inzulínu z pankreatických  $\beta$  buněk v reakci na požití potravy (23).

## Závěr

Recentní změna nomenklatury týkající se nejčastějších jaterních chorob současnosti nás má vést ke komplexnímu pohledu na pacienta s jaterní steatózou. Vždy musíme vyloučit přítomnost pokročilého jaterního onemocnění (= pokročilé fibrózy), které běžnou sonografií nejsme schopni prokázat. U pacientů rizikových z pohledu vzniku a progresu jaterního onemocnění (alkohol, (pre)diabetes, dyslipidemie, obezita) bychom měli v pravidelných intervalech kalkulovat FIB-4 skóre event. provést jaterní elastografii (interval 1–3 roky). V běžné klinické praxi odesíláme ke specialistovi (optimálně hepatologovi) pacienty s FIB-4  $\geq$  2,6 a/nebo elastograficky prokázanou jaterní fibrózou ( $\geq$  F2).

Péče o pacienty s MASLD by měla vycházet z platných doporučení České hepatologické společnosti (24), event. Evropské společnosti pro studium jater (EASL) (25). Kauzální farmakologická léčba MASLD dosud neexistuje. Zásadní je komplexní změna životního stylu vedoucí k redukcí tělesné hmotnosti (středomořská dieta, zvýšení běžné denní aktivity a aktivní systematicky plánované cvičení). Tyto změny včetně zvýšení fyzické aktivity umožňují navodit a udržet pokles tělesné hmotnosti, přinášejí řadu „extrahepatálních“ výhod a vedou ke zvýšení kardiopulmonální zdatnosti. Celkově tak zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

U pacientů s diagnostikovanou MASLD se nikdy nemůžeme zaměřit pouze na hepatologickou problematiku, nýbrž léčíme pacienta komplexně. Vždy musíme aktivně pátrat po kardiometabolických rizikových faktorech a provádět screening onkologických onemocnění. Jako zcela zásadní se jeví proaktivní léčba přidružených komorbidit, zejména diabetu, dyslipidemie a arteriální hypertenze.

MASLD je stále podceňovaným zdravotním rizikem a jeho význam bude v budoucnu dále narůstat. Jedním z hlavních problémů je nedostatečná informovanost, absence časných příznaků onemocnění a nízká míra diagnostikovaných pacientů s pokročilou jaterní fibrózou v rizikových skupinách, v nichž je prevalence MASLD velmi vysoká. Identifikace a časná intervence dokáže u řady těchto pacientů zabránit progresi onemocnění do jaterní cirhózy. Kromě dosud chybějící kauzální farmakoterapie považujeme za významný problém rovněž absenci preventivních programů pro širokou veřejnost podporujících zdravý životní styl. Jedná se o obdobný problém jako u chorob spojených s pitím alkoholu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Autoři prohlašují, že článek je původní a nebyl nabídnut k publikaci žádnému jinému subjektu. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena granty MZČR RVO-VFN00064165 a AZV-NU23-01-00288 a dále grantem KNL VR 180310. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28:841-850. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2023;101133. DOI: 10.1016/j.aohp.2023.101133.
- WHO European Regional Obesity Report 2022. ISBN 978-92-890-5773-8. 2022.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- Dvorak K, Hainer R, Petryl J, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:442-8. DOI: 10.5507/bp.2014.033.
- Yip TC, Vilar-Gomez E, Petta S, et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. *Hepatology.* 2023;77:1404-1427. DOI: 10.1002/hep.32774.
- Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
- Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23:521-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X.
- Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology.* 2023;77:323-338. DOI: 10.1002/hep.32542.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43:487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066.
- Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:903-913. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
- Halámková V. Healthy lifestyle parameters assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and fatty liver. 2023, 83 s. Bakalářská práce (Bc.), Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta 2023.
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:e8-e12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000776.
- Memel ZN, Wang J, Corey KE. Intermittent Fasting as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Is the Evidence? *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19:101-105. DOI: 10.1002/cld.1172.
- Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
- Kuchay MS, Misra A. Role of diabetologists in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Primary prevention and screening/management of fibrosis and cirrhosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102446. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102446.
- Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med.* 2020;59:1931-1937. DOI: 10.2169/internalmedicine.4398-19.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
- Drenth JPH, Schattenberg JM. The nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drug development graveyard: established hurdles and planning for future success. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29:1365-1375. DOI: 10.1080/13543784.2020.1839888.
- Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: Defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD. *J Hepatol.* 2022;76:1030-1041. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.011.
- Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:179-191. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00338-7.
- Bruha R, Dvorak K, Fejfar T, Smid V, Trunecka P. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu Nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD). *Gastroent Hepatol.* 2020;74(2):103-110. DOI: 10.14735/amgh2020103.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.



## FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



## X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



## LINKEDIN

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

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

# Postgraduální vzdělávání v oboru vnitřní lékařství – jak jsme na tom? Můžeme se inspirovat kvalifikačními požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství European Board of Internal Medicine

**Zdeněk Monhart**

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Výchova kvalitních specialistů v oboru vnitřní lékařství je náročný proces, který vyžaduje mnoho úsilí především na straně školence, ale také aktivní zapojení školitele i vzdělávací instituce (akreditovaného pracoviště). Aktuální systém postgraduálního vzdělávání v České republice je nejen v interně stále ještě založen na absolvování předepsané praxe a osvojení předepsané sumy vědomostí, jejichž znalost je na konci vzdělávacího procesu prověřována. Kompetence internisty však mají více rozměrů než jen získání dostatečného objemu vědomostí z oboru vnitřní lékařství. Výchovu lékařů specialistů lze pojmut jako vzdělávání založené na kompetencích – tedy napřed definovat výsledný profil absolventa vzdělávacího procesu, jaké kompetence v procesu poskytování zdravotní péče má mít. Pokrok každého školence v nabývání cílových schopností a dovedností je nutné hodnotit průběžně, vhodným nástrojem je stanovení dostatečného počtu „ověřitelných odborných činností“ (EPA = Entrustable Professional Activities). Pro postupné zlepšování našeho postgraduálního vzdělávání můžeme najít inspiraci ve vzdělávacím programu navrženém European Board of Internal Medicine (EBIM), který kromě souhrnu kvalifikačních požadavků pro přípravu v oboru vnitřní lékařství také ukazuje možné cesty k modernizaci vzdělávacího procesu.

**Klíčová slova:** vnitřní lékařství, postgraduální vzdělávání, vzdělávání založené na kompetencích, ověřitelné odborné činnosti.

## Postgraduate training in internal medicine – where do we stand? We can take inspiration from the European Board of Internal Medicine's qualification requirements for internal medicine training

The education of high-quality specialists in the field of internal medicine is a demanding process that requires a lot of effort, especially on the part of the trainee, but also the active involvement of the supervisor and the training institution. The current system of postgraduate education in the Czech Republic is still based on the completion of the prescribed practice and the acquisition of a prescribed amount of knowledge, the knowledge of which is verified at the end of the educational process. However, the competencies of an internist have more dimensions than just acquiring enough knowledge in the field of internal medicine. The education of internists can be conceived as competency-based education – i.e. first define the resulting profile of the graduate of the educational process, what competencies he or she should have in the process of providing health care. The progress of each trainee in acquiring target abilities and skills must be evaluated on an ongoing basis, and a suitable tool is to determine enough "verifiable professional activities" (EPA = Entrustable Professional Activities). For the gradual improvement of our postgraduate education, we can find inspiration in the educational program proposed by the

European Board of Internal Medicine, which, in addition to a summary of qualification requirements for preparation in the field of internal medicine, also shows possible ways to modernize the educational process.

**Key words:** internal medicine, postgraduate education, competency-based learning, entrustable professional activities.

## Postgraduální vzdělávání v interně

Interní medicína je klíčový lékařský obor zodpovědný za péči o dospělé s komplexními onemocněními, a to jak v nemocnici, tak v ambulantní péči. Je cílená na pacienta, vědecky podložená a usiluje o etické a komplexní zásady péče. Výchova specialistů v naší odbornosti je náročným procesem nejen kvůli velkému objemu nezbytných teoretických vědomostí, praktických dovedností a zkušeností, které musí internista zvládnout, ale také z důvodu samotného vzdělávacího procesu, jeho organizace a požadovaných vzdělávacích aktivit. O náročnosti zvládnutí základního interního kmene i vlastního specializovaného výcviku svědčí i procenta lékařů, kteří každoročně neuspějí u kmenové nebo atestační zkoušky. Konkrétní čísla pro rok 2022 jsou 16 % neúspěšných uchazečů u kmenové zkoušky a 22 % u atestace (zdroj údajů – Společná oborová rada pro obor vnitřní lékařství). Podrobnější rozbor příčin tak častých neúspěchů není předmětem tohoto článku, jistě však zahrnují nedostatečnou přípravu či podcenění náročnosti zkoušky ze strany školenců, současně bychom jistě identifikovali nedostatky ve vzdělávacím procesu na straně školících akreditovaných pracovišť, či v organizaci vzdělávání jako celku. Školitelé v oboru vnitřní lékařství jsou vytíženi nejen přípravou internistů (za jeden rok atestuje z vnitřního lékařství 60–70 lékařů), ale také ostatních v rámci základního interního kmene, na který kromě interny navazuje dalších 19 odborností (za jeden rok absolvuje interní kmen 300–350 lékařů). Současně, a to je zásadním problémem, jsou školitelé ve stejném čase také lékaři zajišťujícími zdravotní péči pro své pacienty na plný úvazek. Nalezení vyváženosti mezi náplní práce školitele a klinického lékaře je obtížné, a v případě mnoha akreditovaných pracovišť je komplikováno personálním nedostatkem zkušených specialistů pro pokrytí obou rolí současně. Vytvoření prostoru pro klinickou výuku v rámci provozu školícího pracoviště je jedním ze základních požadavků pro úspěšnost výchovy nových specialistů (1). Souvisejícím a stejně důležitým aspektem vzdělávacího procesu je organizace práce mladých lékařů tak, aby jejich pracovní program obsahoval také určitý čas vyhrazený pro vzdělávání. Námitek poukazujících na nedostatek lékařů všech věkových kategorií může jistě zaznít řada, zásadní je ale pochopení této nutnosti ze strany vedoucích pracovišť, neboť kde je vůle, tam je cesta. Zkušenost a modelů je k dispozici mnoho (2). Rozpor mezi časovými možnostmi školitelů i školenců a potřebami vzdělávacího procesu je problémem, který si jistě všichni uvědomujeme. Méně již ale myslíme na další skutečnosti, které postgraduální přípravu také ovlivňují. Takovým příkladem faktoru, který vstupuje do kvality a úspěšnosti procesu (nejen) postgraduálního vzdělávání v medicíně, je naprostá absence pedagogického přípravy školitelů. Tato skutečnost je všeobecně akceptovaná jako norma s automatickým předpokladem, že ten, kdo získal specializaci v dané medicínské odbornosti, nabývá následně bez čehokoli dalšího dostatečné kompetence pro úlohu školitele, tedy úspěšného klinického učitele. Existence určité formální průpravy pro roli školitele ve svém důsledku kvalitu postgraduální

přípravy jistě pozitivně ovlivňuje (3, 4). Problém je však daleko širší, zahrnuje také oblast pregraduálního vzdělávání, a přesahuje téma a rozsah tohoto článku. Postgraduální vzdělávání lékařů (stejně jako každý proces, který chce být úspěšný) musí podléhat hodnocení kvality (5). A hodnocení kvality vzdělávacího procesu ze strany školenců, školitelů, ale i nadřízených autorit by mělo být pravidlem již od úrovně jednotlivých akreditovaných školících pracovišť (1). Stejně parametry by měly být sledovány na úrovni celého procesu specializačního vzdělávání na národní úrovni, kdy je kromě zpětné vazby jednotlivých účastníků možno hodnotit konkrétní data o „výkonnosti“ postgraduální přípravy. V současnosti máme k dispozici jen základní informace o počtech uchazečů a o úspěšnosti u kmenových a atestačních zkoušek (viz výše), ale postrádáme např. informace o počtu lékařů, kteří do oboru vstupují a nedokončí ho, nebo údaje o reálné dále vzdělávání mezi zapsáním do oboru a jednotlivými milníky (kmen, atestace). Tato data mají jednotlivé lékařské fakulty, ale nejsou k dispozici žádné oficiální výstupy pro jednotlivé fakulty, ani na celostátní úrovni.

## Novinky ve vzdělávacím programu

Aktuální vzdělávací program internistů v České republice zahrnuje interní kmen v délce 30 měsíců a vlastní specializovaný výcvik rovněž v délce 30 měsíců. V současné verzi vzdělávacího programu je prostor pro individuální úpravu podle rozhodnutí školence a školitele v délce 6 měsíců v období základního interního kmene, a dalších 6 měsíců v období po kmeni. V přípravě je novelizace vzdělávacího programu pro vlastní specializovaný výcvik (tj. období mezi kmenem a atestací), která by měla přinést dvě zásadní novinky. První změnou bude možnost absolvovat část praxe v oboru vnitřní lékařství na ambulantním pracovišti, což je určitý průlom ve vzdělávacím programu pro náš obor – dosud musela být celá požadovaná praxe absolvovaná na lůžkovém oddělení, případně na příjmové ambulanci. Důvodem pro zavedení této varianty je skutečnost, že vnitřní lékařství není pouze „lůžkový“ obor, ale jeho součástí jsou také dispenzární interní ambulance, které patří mezi významné poskytovatele ambulantní zdravotní péče. Ambulantní interna má svoje odlišnosti od akutní lůžkové péče, a stávající vzdělávací program přípravu pro tuto část naší odbornosti dosud neumožňoval. Řada dalších oborů navazujících na interní kmen existenci své odbornosti v ambulantních podmínkách reflektuje a absolvování části specializační přípravy na ambulantním akreditovaném pracovišti umožňuje (např. endokrinologie, gastroenterologie, nefrologie, pneumologie). Dalším důvodem je inspirace kvalifikačními požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství European board of internal medicine (EBIM), které budou zmíněny dále. Druhou změnou v novém vzdělávacím programu bude možnost zkrácené přípravy pro lékaře se specializací v oboru pneumologie. Recipročně bude umožněna zkrácená příprava v oboru pneumologie pro lékaře se specializací v oboru vnitřní lékařství. Tento krok je opět průlomový – vzdělávací program pro obor vnitřní

lékařství dosud neumožňoval zkrácenou přípravu pro specialisty z jiných odborností. Obrácené varianty již máme – zkrácený specializovaný výcvik pro internisty existuje v rámci programu endokrinologie a diabetologie a také v rámci nefrologie (6, 7). Vzájemně zjednodušení vzdělávání pro internisty a pneumology je prvním krokem, který by měl být předzvěstí lepší dostupnosti interních oborů navzájem. Zájem o specializaci ve vnitřním lékařství a současně v dalším oboru má řada lékařů z různých typů pracovišť. Na specializovaných interních klinikách mohou být tito lékaři školiteli pro interní kmen, na interních odděleních nefakultních nemocnic umožňuje další specializace lékaře udržení či získání další odbornosti včetně akreditace pro vzdělávání. Pro ambulantní internisty představuje druhá specializace možnost rozšíření spektra poskytované péče včetně příslušných výkonů. Naše současná legislativa zatím neumožňuje tzv. duální certifikaci – tedy současně zapsání do dvou příbuzných oborů (např. vnitřní lékařství a kardiologie) a paralelní přípravu v těchto odbornostech zakončenou získáním specializace v obou z nich. Taková souběžná specializační příprava by umožnila určité zkrácení výcviku v obou odbornostech, a také je obsažena v návrhu vzdělávání vytvořeném EBIM (8).

## Kvalifikační požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství UEMS

Jako inspiraci pro tvorbu a zdokonalování národních vzdělávacích programů lze použít materiál EBIM shrnující kvalifikační požadavky pro přípravu v oboru vnitřní lékařství (Training Requirements for the Specialty of Internal Medicine) (8). Iniciátorem tohoto programu je European Union of Medical Specialists (UEMS). UEMS je nevládní organizace, která zastupuje národní sdružení lékařů v Evropě, jejími členy je 34 národních asociací a zahrnuje 43 odborných sekcí pro jednotlivé lékařské specializace. Cíle sekce vnitřního lékařství UEMS zahrnují postupnou harmonizaci obsahu a kvality vzdělávání v oblasti vnitřního lékařství v rámci členských států Evropské unie (EU) a dalších evropských zemí. Za tímto účelem sekce vnitřního lékařství UEMS a European federation of internal medicine (EFIM) založili EBIM, která na základě připomínek od jednotlivých národních internistických společností včetně ČIS vytvořila osnovy vnitřního lékařství vedoucí k postgraduálnímu vzdělání v oboru vnitřního lékařství. Osnovy uvádí minimální požadavky pro výcvik ke kvalifikaci specialisty v naší odbornosti. Realizace společného vzdělávacího programu v členských státech Evropské unie je dobrovolná. Pokud by byly zavedeny v jednotlivých evropských zemích, lze samozřejmě dodatečně přidat požadavky v souladu s národními tradicemi a potřebami (9). Vytyčení evropského vzdělávacího programu pro obor vnitřní lékařství je těžší než vytvoření osnov pro většinu dalších odborností. Hlavním důvodem je vysoce různorodá role internisty napříč Evropou (10). V některých zemích internisté zajišťují významnou část ambulantní péče, zatímco v jiných státech jsou více na lůžkových odděleních a starají se především o akutně nemocné pacienty. Onemocnění vyžadující péči internisty se mohou lišit mezi jednotlivými zeměmi a národní vzdělávací osnovy budou pravděpodobně tyto rozdíly odrážet. Tento učební plán poskytuje odrazový můstek k možné situaci, kdy internisté v evropských zemích budou školeni podle společných standardů. Zda k takové unifikaci vzdělávacích programů skutečně dojde, nevíme.

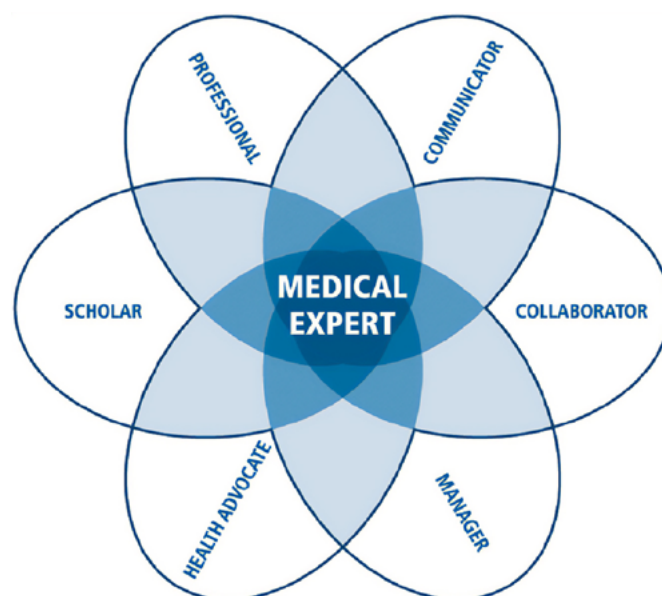
Můžeme se ale již nyní inspirovat některými prvky z tohoto vzdělávacího programu, které dosud naše české osnovy neobsahují.

Struktura vzdělávacího programu je podobná jako aktuálně platné požadavky u nás – doba specializačního vzdělávání je 5 let a je členěna na společný kmen a následnou odbornou přípravu po kmenech. Cílem společného kmene je získání nezbytných znalostí a dovedností pro diagnostiku a léčbu běžných zdravotních obtíží, stejně jako řešení nejčastějších akutních situací. Navržená minimální doba pobytu na jednotlivých typech pracovišť v rámci společného kmene jsou 4 měsíce. V rámci kmene je doporučeno absolvovat stáže na pohotovostním oddělení, na jednotce intenzivní péče, na lůžkovém interním oddělení (které mohou zahrnovat kolečka v rámci různých interních specializací) a také v interní ambulanci. Oproti našim požadavkům na náplň společného interního kmene je zde navíc pobyt na interní ambulanci, který reflektuje výraznější zastoupení všeobecných internistů v ambulantní péči v řadě zemí Evropy (10). Při vzdělávání internistů v České republice bylo dosud vnitřní lékařství nesprávně zjednodušeno pouze na poskytování akutní péče v nemocnicích. Následující 3 roky odborné přípravy ve vnitřním lékařství jsou organizovány ve 4 až 6 měsíci trvajících rotacích, do kterých je možno zařadit všechny interní obory. Výcvik po kmenech by podle EBIM měl zahrnovat kombinaci nemocniční péče, pohotovostní péče, ambulantní i komunitní zdravotní služby. Individuální složení školicího programu vzniká na základě domluvy školence a vedoucího vzdělávacího programu.

## Kompetence internisty podle EBIM

Role internisty při poskytování zdravotní péče je komplexní a zahrnuje nejen úzkou úlohu lékaře specialisty poskytujícího zdravotní péči pacientům. Takto definované širší kompetence lékařů nejsou v našich vzdělávacích programech obvyklé a jsou jednou z možností, kde se jistě můžeme inspirovat (11, 12). Reflektují narůstající počet multimorbidních pacientů v populaci, kteří vyžadují komplexní a multidisciplinární přístup. Role internisty jsou podle EBIM následující:

Obr. 1. Kompetence internisty (upraveno podle citace 12)



**Profesionál:** Internista vůči pacientům aplikuje osvědčené postupy a dodržuje vysoké etické standardy. Internista je lékař vyškolený ve vědeckých základech medicíny, který se specializuje na vyhodnocení, diagnostiku a léčbu obecných zdravotních problémů, atypických projevů, mnohočetných obtíží a následných komplexních zdravotních problémů a systémových poruch.

**Mluvčí:** Internista, vynikající profesionálním přístupem k pacientům a jejich rodinám. Internista by také měl usnadnit a podpořit účast pacientů na péči o vlastní zdraví a pomáhat jim při rozhodování o zdravotních problémech.

**Spolupracovník:** Internista pracující efektivně s dalšími lékaři a zdravotníky. Jako součást širšího zdravotnického týmu musí internista efektivně koordinovat péči poskytovanou jinými odborníky ve prospěch pacienta.

**Vůdce:** Internista, který přispívá ke zlepšování zdravotnické informovanosti v týmech, organizacích a systémech. Pozice internisty v této roli vyžaduje manažerské dovednosti.

**Ochránce zdraví:** Role internisty v péči a zlepšování zdravotního stavu pacientů a obyvatel. Internista musí být ochráncem zdraví jak pro jednotlivé pacienty, tak i v rámci společnosti jako celku. Vznik mnoha chronických onemocnění je ovlivněn rizikovými faktory spojenými se životním stylem.

**Učenec:** Internista se věnuje celoživotnímu pokračujícímu profesnímu rozvoji, angažuje se v celoživotním vzdělávání.

## Vzdělávání založené na kompetencích (Competency-based learning)

Kromě definování rolí internisty (viz výše) je hlavní odlišností programu vytvořeného EBIM odlišný rámec vzdělávacího procesu. Naše tradiční vnímání (nejen) postgraduálního vzdělávání je založeno na souhrnu vědomostí, případně zkušeností, které má školenec získat během vzdělávacího procesu, tedy „knowledge-based“ vzdělávání. Tato suma znalostí je následně ověřována při zkouškách

(kmenová, atestační). Výsledným produktem je lékař, který osvědčil dostatečné znalosti z oboru, ale příliš nevíme, zda je po absolvování specializačního vzdělávání dostatečně připraven pro praxi internisty. Vzdělávací program EBIM navrhuje jiný přístup k výuce, který je založený na získání výsledných kompetencí, „competency-based learning“. Vzdělávání založené na kompetencích je přístup zaměřený na posilování a rozvoj konkrétních dovedností a schopností, které jsou potřebné pro cílovou pracovní pozici (v tomto případě tedy pro jednotlivé kompetence internisty uvedené výše) (13, 14). Zjednodušeně lze uvést, že při tomto přístupu definujeme nikoliv obsah, ale cíl vzdělávání (tedy kompetence či profil internisty) a na tento cíl je vzdělávací program zaměřen. K ověření toho, zda lékař získal potřebné kompetence, by měl být rozvoj jeho pokroku během přípravy průběžně sledován a hodnocen. Ke sledování pokroku školenice je nutné stanovit „milníky“, tedy schopnosti, které má lékař dosáhnout na závěru společného kmene a na konci postgraduálního vzdělávání. Tyto požadavky na kompetence internisty na konci kmene a při ukončení specializovaného výcviku jsme již z programu EBIM převzali do našeho vzdělávacího programu, jsou obsaženy ve vyhlášce č. 397/2020 o vzdělávání v základních kmenech lékařů a ve vzdělávacím programu pro vlastní specializovaný výcvik pro obor vnitřní lékařství z roku 2019 (15).

Chceme-li průběžně hodnotit, jak jednotliví lékaři nabývají cílových kompetencí internisty, nelze vystačit se dvěma zkouškami v průběhu pětiletého vzdělávacího procesu. Možnou formou ověřování pokroku ve vzdělávání je stanovení tzv. EPAs (Entrustable Professional Activities) (16). Tyto „ověřitelné odborné činnosti“ představují jednotlivé kompetence v každodenní praxi. Skládají se z běžných odborných činností, které internisté provádějí ve své klinické praxi a které lze hodnotit. V klasickém pojetí našeho vzdělávacího programu je uveden seznam konkrétních dovedností, které by si měl lékař v průběhu vzdělávacího programu osvojit (punkce cév, výpotků, vyhodnocení EKG, rtg hrudníku apod.). Výčet možných

**Obr. 2.** Rozsah požadovaných znalostí a dovedností na konci specializovaného výcviku (upraveno podle citace 15)

Rozsah požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností na konci specializačního vzdělávání a požadavky na teoretické znalosti a praktické dovednosti, které jsou předmětem prověřování při atestační zkoušce
<p>Lékař se specializovanou způsobilostí je kromě požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností na konci kmene dále schopen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ získat kompletní anamnestické údaje, včetně detailních a citlivých informací, které mohou ovlivnit diferenciální diagnostiku</li> <li>■ provést kompletní fyzikální vyšetření, identifikovat i málo obvyklé abnormality</li> <li>■ školit mladší lékaře v provádění fyzikálního vyšetření</li> <li>■ stanovit předpokládanou prognózu pacienta a vývoj jeho nemoci, včetně kategorizace péče</li> <li>■ přizpůsobit péči preferencím pacienta, při podávání informací důležitých pro rozhodnutí pacienta respektovat jeho schopnost rozhodování a hodnoty</li> <li>■ ujistit se, že pacient a jeho rodina jsou informováni o rizicích a konsekvencích možných variant postupu</li> <li>■ definovat indikace, zhodnotit rizika a provést základní interpretaci pokročilých vyšetřovacích metod a činit na základě výsledků těchto vyšetření přiměřená klinická rozhodnutí</li> <li>■ získat souhlas pacienta před provedením invazivních procedur a zajistit následnou péči</li> <li>■ projevit dostatečné znalosti v diagnostice a léčbě nejasných a rozvíjejících se stavů ve vnitřním lékařství</li> <li>■ projevit dostatečné znalosti o poskytování preventivní péče</li> <li>■ demonstrovat dostatečné znalosti pro samostatné zvládnutí péče o pacienty se širokým spektrem interních onemocnění</li> <li>■ demonstrovat dostatečné znalosti pro zhodnocení a léčbu málo obvyklých nebo překrývajících se příznaků a onemocnění</li> <li>■ zvládnout třídění pacientů s ohledem na naléhavost klinického stavu, možnost deteriorace pacienta a dostupné zdroje péče</li> <li>■ demonstrovat dostatečné znalosti ke včasné identifikaci a léčbě stavů vyžadujících intenzivní péči</li> <li>■ efektivně využívat konzultace lékařů jiných odborností</li> <li>■ koordinovat diagnostiku, léčbu a další sledování v situacích, které vyžadují spolupráci více odborností</li> <li>■ poskytovat konzultace pro další odbornosti s jasnými a závěry a doporučeními</li> <li>■ poskytovat konzultace u polymorbidních pacientů s komplexními klinickými problémy a provádět vyhodnocení jejich rizika</li> <li>■ poskytovat paliativní a terminální péči pacientům a podporu jejich rodinám</li> </ul>

EPA's využitelných ke sledování pokroku ve vzdělávání internistů je ale mnohem širší. Kvalifikační požadavky EBIM uvádějí příklad 40 možných EPA's, které by internista měl úspěšně zvládnout během svého odborného výcviku. Všechny tyto aktivity musejí splňovat určité podmínky – jsou pozorovatelné a měřitelné ve svém procesu a jejich výsledku a vedou k závěru (lékař si vedl dobře nebo špatně). Jako konkrétní dovednosti, která mohou být prověřeny formou EPA, lze uvést například:

- Akutní příjem do zdravotnického zařízení.
- Propuštění pacienta z akutní hospitalizace a naplánování dalšího postupu.
- Přijetí pacienta do ambulantní péče a formulace plánu péče.

Ne všechny tyto ověřitelné odborné aktivity se ale musejí týkat pouze medicínských schopností. Role lékaře specialisty, která je průsečíkem všech kompetencí internisty, vyžaduje zvládnutí aktivit i mimo úzký rámec naší medicínské specializace. Jako příklad lze z dokumentu EBIM uvést dvě následující odborné aktivity, které by měl každý internista v průběhu svého vzdělávání zvládnout.

- Vést setkání s pacientem/rodinou, případně dalšími poskytovateli péče, na kterém jsou sdělovány závažné zprávy (nepříznivá diagnóza, poskytování terminální péče).
- Za všech okolností projevat profesionální chování.

## Závěr

Interní medicína je klíčový lékařský obor zodpovědný za péči o dospělě s komplexními onemocněními, a to jak v nemocnici, tak v ambulantní péči. Je cílená na pacienta, vědecky podložena a usiluje o etické a komplexní zásady péče. Evropské země budou čelit zvýšenému počtu pacientů trpících chronickými onemocněními, tento trend bude vyžadovat komplexní a multidisciplinární přístup, což dohromady tvoří ústřední prvek vnitřního lékařství. Taková demografická změna současně přinese posun směrem k preventivní strategii zaměřené na podporu zdraví. Výchova kvalitních specialistů v oboru vnitřní lékařství je náročný proces, který vyžaduje nasazení na straně školence, ale také aktivní zapojení školitele i vzdělávací instituce (akreditovaného pracoviště). Aktuální systém postgraduálního vzdělávání v České republice je založen na absolvování předepsané praxe a osvojení předepsané sumy vědomostí, jejichž znalost je na konci vzdělávacího procesu prověřována. Kompetence internisty však mají více rozměrů než jen získání dostatečného objemu vědomostí z oboru vnitřní lékařství. Výchovu lékařů specialistů lze realizovat formou vzdělávání založeného na kompetencích – tedy napřed definovat výsledný profil absolventa vzdělávacího procesu, jaké kompetence v procesu poskytování zdravotní péče má mít. Pokrok každého školence v nabývání cílových schopností a dovedností je nutné hodnotit průběžně, vhodným nástrojem je stanovení dostatečného počtu „ověřitelných odborných činností“ (EPA = Entrustable Professional Activities).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Semple C, Gans R, Palsson R. European Board of Internal Medicine. European Board guidance for training centres in Internal Medicine. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr;21(2):e1-6.
2. Goldberg WM, Pineo GF. Residency training programme in internal medicine at McMaster University. *J R Coll Physicians Lond.* 1972 Jul;6(4):359-66.
3. Srinivasan M, Li ST, Meyers FJ, et al. „Teaching as a Competency“: competencies for medical educators. *Acad Med.* 2011 Oct;86(10):1211-20.
4. Arah OA, Heineman MJ, Lombarts KM. Factors influencing residents' evaluations of clinical faculty member teaching qualities and role model status. *Med Educ.* 2012 Apr;46(4):381-9.
5. T.B.B. Boerboom, et al. How feedback can foster professional growth of teachers in the clinical workplace: A review of the literature. *Studies in Educational Evaluation.* 2015: 47-52.
6. [https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36509/Endokrinologie\\_a\\_Diabetologie\\_MZ\\_2019\\_spezializovan%C3%BD\\_v%C3%BDcvik.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36509/Endokrinologie_a_Diabetologie_MZ_2019_spezializovan%C3%BD_v%C3%BDcvik.pdf)
7. [https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36856/Nefrologie\\_V%C4%9Bstn%C3%ADk\\_MZ\\_2019\\_spezializovan%C3%BD\\_v%C3%BDcvik.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36856/Nefrologie_V%C4%9Bstn%C3%ADk_MZ_2019_spezializovan%C3%BD_v%C3%BDcvik.pdf)
8. [https://www.uems.eu/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/44450/UEMS-2016.13-European-Training-Requirements-Internal-Medicine.pdf](https://www.uems.eu/___data/assets/pdf_file/0017/44450/UEMS-2016.13-European-Training-Requirements-Internal-Medicine.pdf)
9. Cranston M, Slee-Valentijn M, Davidson C, et al. European Board of Internal Medicine Competencies Working Group. Postgraduate education in internal medicine in Europe. *Eur J Intern Med.* 2013 Oct;24(7):633-8.
10. Cranston M, Semple C, Duckitt R, et al. European Board of Internal Medicine Competencies Working Group. The practice of internal medicine in Europe: organisation, clinical conditions and procedures. *Eur J Intern Med.* 2013 Oct;24(7):627-32.
11. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach.* 2007. Jan 1;29(7):642-7.
12. Palsson R, Kellett J, Lindgren S, et al. EFIM/UEMS Working Group on Competencies in Internal Medicine in Europe. Core competencies of the European internist: A discussion paper. *Eur J Intern Med.* 2007 Mar;18(2):104-8.
13. Weinberger SE, Pereira AG, Iobst WF, et al. Alliance for Academic Internal Medicine Education Redesign Task Force II. Competency-based education and training in internal medicine. *Ann Intern Med.* 2010 Dec 7;153(11):751-6.
14. Ferguson PC, Caverzagie KJ, Nousiainen MT, et al. ICBME Collaborators. Changing the culture of medical training: An important step toward the implementation of competency-based medical education. *Med Teach.* 2017 Jun;39(6):599-602.
15. [https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36859/Vnit%C5%99n%C3%AD\\_1%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD\\_V%C4%9Bstn%C3%ADk\\_MZ\\_2019\\_spezializovan%C3%BD\\_v%C3%BDcvik.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16799/36859/Vnit%C5%99n%C3%AD_1%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD_V%C4%9Bstn%C3%ADk_MZ_2019_spezializovan%C3%BD_v%C3%BDcvik.pdf)
16. LoGiudice AB, Sibbald M, Monteiro S, et al. Intrinsic or Invisible? An Audit of CanMEDS Roles in Entrustable Professional Activities. *Acad Med.* 2022 Aug 1;97(8):1213-1218.

# Praktické klinické doporučení pro perioperační péči v bariatrické chirurgii 2023: adaptace doporučení společnosti ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) s konsenzuálním hlasováním pracovní skupiny Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti a České obezitologické společnosti

Igor Satinský<sup>1,2</sup>, Martin Hrubý<sup>3</sup>, Petra Šrámková<sup>4</sup>, Jiří Patka<sup>5</sup>, Michal Čierný<sup>6</sup>, Pavol Babiak<sup>7</sup>, Igor Šimoník<sup>8</sup>, Peter Schwarz<sup>1</sup>, Martin Haluzík<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro léčbu obezity, Nemocnice Havířov

<sup>2</sup>Ústav nelékařských zdravotnických studií, Fakulta veřejných politik, Slezská univerzita v Opavě

<sup>3</sup>Centrum bariatrické a metabolické chirurgie, Krajská nemocnice Liberec, Nemocnice Turnov

<sup>4</sup>Centrum pro léčbu obezity a metabolických poruch, OB klinika, a. s., Praha

<sup>5</sup>Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Krajská nemocnice Liberec, Nemocnice Turnov

<sup>6</sup>Chirurgické oddělení, Nemocnice Břeclav

<sup>7</sup>Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Břeclav

<sup>8</sup>Chirurgické oddělení, Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště

<sup>9</sup>Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>10</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

**Úvod:** Bariatrická chirurgie je v současnosti nejúčinnější léčbou těžké obezity. Jejím výsledkem je dlouhodobý úbytek hmotnosti a prokázáný pozitivní vliv na komorbidity spojené s obezitou. V posledních 20 letech celosvětově prudce narůstá počet bariatrických operací. Proto je patrná snaha o konsenzus v perioperační péči v této oblasti chirurgie na základě ověřených důkazů.

**Metody:** Pracovní skupina Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti (ČCHS) a České obezitologické společnosti (ČOS) zpracovala text praktického doporučení pro koncepci ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pro perioperační péči v bariatrické chirurgii. Vycházela z doporučení společnosti ERAS aktualizované v roce 2021. Původní text originálního doporučení pracovní skupina adoptovala, následně adaptovala a případně připojila ke konkrétním položkám svůj komentář. Závěrečnou fází tvorby bylo elektronické hlasování všech členů pracovní skupiny, kterým byla vyjádřena míra konsenzu nad jednotlivými elementy doporučení.

**Výsledky:** Ve většině bodů se česká pracovní skupina shodla s doporučeními ERABS (Enhanced Recovery After Bariatric

---

MUDr. Igor Satinský, Ph.D.

Centrum pro léčbu obezity, Nemocnice Havířov

igor.satinsky@nemhav.cz

Převzato a upraveno z: Satinský et al., 2023, doi:10.33699/PIS2023.102.7.283-297

Surgery). Pro některé intervence z protokolu ERAS pro bariatrickou operativu neexistují kvalitní důkazy. Proto je nutné pro praxi založenou na důkazech extrapolovat z jiných chirurgických výkonů a oblastí.

**Závěr:** Doporučení je určeno pro klinickou praxi v bariatrické operativě s protokolem ERAS vycházející ze současných poznatků a doporučení. Je založeno na recentním a zevrubném doporučení společnosti ERAS, které bylo českou pracovní skupinou společně sekce bariatrické a metabolické chirurgie adoptováno a adaptováno. Česká verze v komentářích odráží případné doplnění a upřesnění. Originální článek byl publikován v *Rozhledech v chirurgii* (Rozh Chir. 2023;102:283-297. doi:10.33699/PIS2023.102.7.283-297) (1).

**Klíčová slova:** bariatrická a metabolická chirurgie, Enhanced Recovery After Surgery, praktické klinické doporučení.

## Practical clinical recommendations for perioperative care in bariatric surgery 2023: adaption of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) recommendations with consensual voting of working group of Joint Section of Bariatric and Metabolic Surgery of Czech Surgery Society and Czech Obesity Society

**Introduction:** Bariatric surgery is the most effective treatment for the morbid obesity. It results in sustained weight loss as well as pronounced effects on obesity-related comorbidities. In the last twenty years the number of procedures performed worldwide increased. Therefore, the effort to establish a consensus in perioperative care based on best evidence in this issue is evident.

**Methods:** Working Group of Joint Section of Bariatric and Metabolic Surgery of Czech Surgery Society and Czech Obesity Society reached practical recommendations for ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) in perioperative care in bariatric surgery. It issued from ERAS recommendations published in 2021. Working group adopted the original text, consequently adapted and in particular cases affixed its commentary. The electronic voting of all members of working group was the final phase, by which the strength of consensus of particular elements was expressed.

**Results:** The Czech working group reached the consensus with recommendations ERAS (Enhanced Recovery After Bariatric Surgery) in the most elements. For some interventions of ERAS protocol for bariatric surgery the quality of evidence is low. Therefore, the evidence-based practices may need to be extrapolated from other surgeries.

**Conclusion:** The recommendation is appointed for clinical practice in bariatric surgery with protocol ERAS based on updated evidence and recommendations. It is based on recent and comprehensive ERAS recommendation, which was adopted and adapted by the Czech working group of Joint Section of Bariatric and Metabolic Surgery of Czech Surgery Society and Czech Obesity Society. The Czech version contains some supplementations and specifications in commentaries. Original article was published in *Rozhledy v chirurgii* (Rozh Chir. 2023;102:283-297. doi:10.33699/PIS2023.102.7.283-297) (1).

**Key words:** bariatric and metabolic surgery, Enhanced Recovery After Surgery, practical clinical recommendations.

## Úvod

Bariatrická chirurgie je nejúčinnější léčbou těžké obezity. Jejím výsledkem je přetrvávající úbytek hmotnosti a prokázáný pozitivní vliv na komorbidity spojené s obezitou. Tyto výhody v kombinaci s neustálým snižováním počtu komplikací vedly k výraznému nárůstu poptávky po bariatrických chirurgických výkonech na celém světě. Počet provedených operací celosvětově stoupl z 146 000 na 340 000 mezi lety 2003 a 2011. V roce 2016 byly třemi nejčastěji prováděnými primárními chirurgickými bariatrickými/metabolickými výkony celosvětově sleeve gastrektomie (SG, 54 %), Roux-en-Y gastrický bypass (RYGB, 30 %) a minigastrický bypass (one anastomosis gastric bypass, OAGB, 5 %) (2).

Použití multimodálního přístupu minimalizujícího stres může snížit míru morbidit po velkých gastrointestinálních operacích a může zkrátit funkční zotavení i délku hospitalizace v bariatrické chirurgii (3, 4). První verze doporučení založených na důkazech pro perioperační péči o pacienty podstupující bariatrickou operaci byla publikována společností Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) v roce 2016 (5). Vzhledem

k pokračujícímu nárůstu bariatrické chirurgie prováděné po celém světě, stejně jako rostoucí popularitě nových chirurgických technik, se důkazy, na nichž jsou doporučení založena, neustále vyvíjejí. Proto je třeba klinická doporučení pravidelně přehodnocovat a aktualizovat.

Tento dokument je aktualizovaným, na důkazech založeným konsenzem o perioperační péči v bariatrické chirurgii založeným na současných dostupných důkazech.

## Metoda

Členové pracovní skupiny Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti a České obezitologické společnosti vycházeli z textu doporučení společnosti ERAS pro perioperační péči v bariatrické chirurgii (6). Tento dokument hodnotil hlavní literární zdroje v databázích Pubmed, EMBASE, Cochrane a v ClinicalTrials publikované do prosince 2020 se zaměřením zvláště na metaanalýzy, randomizované kontrolované studie a na rozsáhlé prospektivní kohortové studie. Vybrané studie byly posuzovány, shrnuty a ohodnoceny podle systému GRADE (Grading of Recommendations, Assessment,

Development and Evaluation) (7). Úroveň důkazů byla kategorizována do čtyř kategorií, vysoká, střední, nízká nebo velmi nízká v souladu se systémem GRADE (8).

Pracovní skupina text adoptovala, poté ve vzájemné diskuzi text zkrátila a adaptovala. V tomto praktickém klinickém doporučení je kladen důraz na precizní formulace a závěry ze zdrojového dokumentu Stenbergovy autorské skupiny. Jsou tak uvedeny odkazy na literární zdroje zásadního významu. Pracovní skupina sekce pak na další zdrojová data odkazuje na literaturu uvedenou u originálního článku (6).

Závěrečnou fází tvorby bylo elektronické hlasování všech členů pracovní skupiny, kterým byla vyjádřena míra konsenzu nad jednotlivými elementy doporučení. Hlasování bylo anonymní a zúčastnili se ho všichni členové pracovní skupiny. Hlasování bylo zpracováno počítačově a graficky – k procentuálním výsledkům hlasování byla přiřazena síla shody (silná shoda, shoda, většinový souhlas, bez souhlasu) (9) (Tab. 1).

V textu bylo ponecháno i hodnocení Stenbergovy skupiny, kde kritéria pro hodnocení síly doporučení byla následující (6):

**Silné doporučení:** Panel je přesvědčen, že žádoucí účinky při dodržování doporučení převažují nad nežádoucími účinky.

**Slabé doporučení:** Žádoucí účinky při dodržování doporučení pravděpodobně převažují nad nežádoucími účinky, ale porota si je méně jistá.

Důkazy a doporučení pro položky ERAS jsou uvedeny ve čtyřech různých tabulkách: před hospitalizací, předoperační, peroperační a po-

operační a jsou očíslovány v pořadí, v jakém mají být použity v klinické praxi. Souhrnné tabulky (Tab. 2–5) ukazují přehled kvality důkazů a stupeň doporučení ERABS (ERAS pro bariatrickou chirurgii) a sílu shody pracovní skupiny sekce bariatrické a metabolické chirurgie pro každou položku.

## Předhospitalizační položky

### Informace, edukace a poradenství

Pacient plánovaný k bariatrické operaci musí být dobře informován o dopadu rozsáhlých změn spojených s životem po bariatrickém výkonu. Pacient musí být motivován a ochoten podílet se na dlouhodobé péči, změně stravovacích návyků a přijmout upravený životní styl po operaci. Často se doporučuje předoperační edukační program, aby se zajistila realistická očekávání, snížila se úzkost, pooperační bolestivost a výskyt ranných komplikací, zkrátila se doba hospitalizace. Výsledky však zůstávají rozporné. Ukazuje se, že edukační intervence se obtížně standardizuje a že je nedostatek studií hodnotících její přínos pro bariatrickou chirurgii.

I když stupeň důkazů zůstává nízký, před bariatrickou operací by mělo být provedeno formální psycho-sociální zhodnocení zahrnující environmentální, rodinné, nutriční a behaviorální faktory ve shodě se současnými doporučeními Americké společnosti pro metabolickou a bariatrickou chirurgii (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, ASMGS) (10).

Navzdory nízkému stupni důkazů se předoperační informace a edukace důrazně doporučují jako nezbytný krok informovaného souhlasu za účelem zlepšení znalostí, zajištění adekvátního vnímání rizik a umožnění aktivní účasti pacienta na přijímání dobře informovaných rozhodnutí (Tab. 2).

**Tab. 1.** Klasifikace síly shody

Silná shoda	souhlas > 90 % účastníků
Shoda	souhlas > 75–90 % účastníků
Většinový souhlas	souhlas > 50–75 % účastníků
Bez shody	souhlas < 50 % účastníků

*Upraveno dle metodologie Německé asociace vědeckých lékařských společností (AWMF) (German Association of the Scientific Medical Societies, 2012).*

**Tab. 2.** Doporučení ERAS v bariatrické chirurgii před hospitalizací

Element	Doporučení	Úroveň důkazů	Stupeň doporučení Společnosti ERAS	Síla shody SSBMCH
<b>1. Informace, edukace a poradenství</b>	Předoperační informace a edukace přizpůsobené individuálním požadavkům by měly být poskytnuty všem pacientům	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>2. Indikace a kontraindikace k operaci</b>	Indikace k bariatrickým operacím by se měly řídit aktualizovanými globálními a národními doporučeními	Střední	Silný	Silná shoda
<b>3a. Odvykání kouření a alkoholu</b>	Všichni pacienti by měli být dotázáni na užívání alkoholu a tabáku. Kouření tabáku by mělo být ukončeno nejméně 4 týdny před operací.	Kouření: Střední	Silný	Silná shoda
	U pacientů s abúzem alkoholu by měla být striktně dodržena abstinence po dobu 1–2 let. Je nutné počítat s rizikem relapsu abúzu či závislosti po bariatrické operaci.	Alkohol: Nízká	Silný	Silná shoda
<b>3b. Předoperační hubnutí</b>	Před bariatrickou operací by mělo být doporučeno předoperační snížení hmotnosti pomocí výrazně nízkokalorické nebo nízkokalorické diety	Pooperační komplikace: Střední	Silný	Silná shoda
	Pacienti s diabetem, léčení léky snižujícími hladinu glukózy, by měli pečlivě monitorovat účinky léčby a měli by si být vědomi rizika hypoglykemie. Výrazně nízkokalorická dieta zlepšuje citlivost na inzulín u pacientů s diabetem	Pooperační úbytek hmotnosti: Nízká Diabetes: Nízká	Silný Silný	Silná shoda Silná shoda
<b>4. Prehabilitace a cvičení</b>	Přestože prehabilitace může zlepšit celkovou kondici a dechovou kapacitu, nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení prehabilitace před bariatrickou operací	Nízká	Slabý	Silná shoda

*ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; SS BMCH – Společná sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti (ČCHS) a České obezitologické společnosti (ČOS)*

## Indikace a kontraindikace k operaci

Současné indikace pro bariatrickou chirurgii jsou BMI (Body Mass Index)  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  nebo BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  a komorbidita související s obezitou, u které lze očekávat zlepšení/vyléčení udržováním úbytku hmotnosti po operaci. Tyto indikace byly stanoveny na konsenzuálním setkání v roce 1991 a následně potvrzeny novějšími doporučeními (11, 12). Zásadní doplněk k indikacím pro bariatrickou či spíše metabolickou chirurgii přinesla mezinárodní konsenzuální konference Diabetes Surgery Summit v roce 2007, která doporučila použití bariatrické a metabolické chirurgie k léčbě diabetu mellitu 2. typu (T2D), včetně jedinců s obezitou I. stupně. Společné prohlášení mezinárodních diabetologických organizací z roku 2016 doporučuje zvážit metabolickou chirurgii jako možnost léčby diabetu 2. typu u pacientů s obezitou 1. stupně (BMI  $30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ ) a s nedostatečně kontrolovanou hyperglykemií navzdory optimální medikamentózní léčbě (13) (Tab. 2).

**Komentář PS:** Koncem roku 2022 vydaly dvě společnosti (The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery – ASMBS, a International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – IFSO) nová doporučení pro indikace pro bariatrické operace. Indikováni jsou pacienti s obezitou II. stupně (BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ) bez ohledu na přítomnost, nepřítomnost nebo závažnost přidružených onemocnění. Dále jsou indikováni pacienti s obezitou 1. stupně (BMI  $30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ ) s metabolickým onemocněním (diabetem 2. typu (T2D)). Indikace k operaci by měla být zvažována u jedinců s BMI  $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ , kteří nedosahují podstatného nebo trvalého úbytku hmotnosti nebo zlepšení komorbidit pomocí nechirurgických metod (14). Nové indikace tak posouvají hranice BMI níže o jeden stupeň obezity.

## Předoperační optimalizace

### Odvykání kouření a alkoholu

Ukončení kouření alespoň 4–8 týdnů před operací snižuje pooperační komplikace po nebariatrických operacích, zejména ranné a kardiovaskulární komplikace. U bariatrické chirurgie bylo kouření spojeno se zvýšeným rizikem vředů v anastomóze, se zvýšením infekčních a respiračních komplikací. Optimální načasování přerušování kouření zůstává nejasné. Intervence, která začíná minimálně 4 týdny před operací a zahrnuje jednou týdně pohovor a používání přípravků na snížení závislosti na nikotinu, je pravděpodobně nejvíce úspěšným přístupem, jak ovlivnit komplikace a dlouhodobě přerušit kouření. Navzdory nejlepší snaze se jeví dosažení odvykání jako obtížné, zvláště z dlouhodobého pohledu (Tab. 2).

Vysoká konzumace alkoholu může zvýšit riziko pooperačních komplikací – především infekčních a souvisejících s hojením ran. Účinek předoperačního odvykání alkoholu byl řešen v Cochranově přehledu zahrnujícím tři RCT (randomized control trial, randomizovaná kontrolovaná studie) s celkovým počtem 140 pacientů, kteří podstoupili kolorektální nebo ortopedickou operaci. Souhrnný odhad z těchto studií naznačil významné snížení rizika (RR 0,62, 95% CI 0,40–0,96) pooperačních komplikací po předoperačním poradenství a krátké, ale intenzivní intervenci u pacientů se zvýšenou konzumací. Komplexní povaha povinných změn chování v kombinaci se zvýšeným rizikem

pooperační nadměrné konzumace alkoholu a závislosti, zejména u pacientů s předchozím abúzem návykových látek, je základem pro současná doporučení 1–2letého období dokumentované alkoholové abstinence pro pacienty s dřívější závislostí. Úroveň důkazů pro toto doporučení zůstává nízká (Tab. 2).

**Komentář PS:** Pracovní skupina si plně uvědomuje negativní vliv nikotinu ve všech jeho formách na celkový zdravotní stav pacienta i na hojení střevních anastomóz. Zároveň si je ale vědoma omezených možností kontroly lékařem na přerušování užívání tabákových výrobků pacientem. Skupina se tak shoduje na důležitém předoperačním doporučení přerušování kouření minimálně 4 týdny před operací a na edukaci pacienta o negativních vlivech nikotinismu na případné pooperační komplikace.

### Předoperační hubnutí

Na rozdíl od předoperačního programu povinného hubnutí je před bariatrickou operací obvykle doporučována nízkokalorická dieta (1 000–1 200 kcal/d) nebo výrazně nízkokalorická dieta (800 kcal/d). Tento režim ukázal, že snižuje objem jater, a tak usnadňuje chirurgický přístup. Navíc je výrazně nízkokalorická dieta spojena se celkovým zvýšením inzulinové senzitivity. Tento efekt může být výraznější u pacientů s vyšším BMI. Výsledky studií ale zůstávají rozporné.

Z observačních studií je patrné výraznější pooperační snížení hmotnosti u pacientů, kteří předoperačně zhubli. Účinek předoperačního úbytku hmotnosti byl také hodnocen v nastavení ERAS, které prokázalo zkrácení operačního času a také zlepšený pooperační úbytek hmotnosti. Zdá se také, že dochází k výraznějšímu pooperačnímu snížení hmotnosti u pacientů, kteří dosáhnou předoperačního snížení hmotnosti  $> 10 \%$ .

Obecně se dá konstatovat, že existuje vysoká úroveň důkazů, že 2–4 týdny nízkokalorické nebo výrazně nízkokalorické diety vedou ke snížení objemu jater. Dále existuje střední úroveň důkazů o snížení pooperačních komplikací a nízká kvalita důkazů ohledně vlivu na pooperační ztrátu hmotnosti (Tab. 2).

**Komentář PS:** Doporučení předoperační nízkokalorické (low caloric diet, LCD) nebo výrazně nízkokalorické diety (very low caloric diet, VLCD) by mělo být součástí optimalizace v předoperačním období. Přes nízkou compliance by mělo být pacientům doporučení zvláště zdůrazněno v případech zjištění hepatomegalie nebo u pacientů s BMI nad 40. Vhodná je i kombinace nízkokalorických diet s užíváním antiobezitik. Snížení hmotnosti před plánovanou bariatrickou operací a také nápodobu pooperačních změn v pocitech hladu a chutí lze navodit použitím zejména GLP-1 (glucagon-like peptid) analog. Nástup účinku antiobezitik trvá 3–5 týdnů, vlastní efekt – tedy redukce alespoň 5 % hmotnosti – okolo 12. týdne od zahájení léčby. Samotné rozhodnutí k bariatrické operaci předchází vlastnímu operačnímu výkonu obvykle 2–4 měsíce. Proto případné zahájení léčby antiobezitkem na vstupním vyšetření u chirurga či obezitologa zajistí dostatek času k redukci hmotnosti. Z antiobezitik jsou v České republice dostupná kombinace naltrexon + bupropion (Mysimba®) a liraglutid (Saxenda®). Dále je EMA (European Medicines Agency) schválen semaglutid (Wegovy®) a FDA (Food and Drug Administration) schválen tirzepatid (Mounjaro®), které zatím nejsou k dispozici (15).

## Prehabilitace a cvičení

Koncept prehabilitace zahrnuje intervence s cílem zvýšit před operací fyzickou zdatnost, která pak vede k urychlení zotavování a snižuje pooperační morbiditu. V nedávné metaanalýze, zahrnující všechny randomizované klinické studie pacientů podstupujících různé typy břišních operací v letech 1966–2017, byl prokázán všeobecně pokles pooperační morbidity ve skupině s prehabilitací (OR 0,63, 95% CI 0,46–0,87), pokles plicních komplikací (OR 0,40, 95% CI 0,23–0,68) a hraničně významný pokles doby hospitalizace (16). Existuje heterogenita mezi jednotlivými protokoly, které zahrnují intervence v období 2–4 týdnů před výkonem. Nebyl nalezen žádný rozdíl v testu 6minutové chůze. Přesto předcházející metaanalýzy ukázaly, že u pacientů s prehabilitací došlo ke snížení komplikací a zkrácení doby hospitalizace.

Relativně málo studií zaměřených na vliv prehabilitace bylo provedeno u pacientů s bariatrickými výkony. Dvanáctitýdenní cvičební program zahrnující vytrvalostní trénink byl spojen s redukcí hmotnosti, snížením kardiometabolických rizikových faktorů a se zlepšením všeobecné fyzické zdatnosti. Šestitýdenní předoperační trénink byl také spojen s udržením zlepšené fyzické zdatnosti 6 měsíců po výkonu. Žádná z těchto studií se nezmiňuje o výsledcích v zotavení a v komplikacích.

Ačkoli prehabilitace je slibnou intervencí, která může mít potenciál snížit morbiditu u různých chirurgických diagnóz, zůstává extrapolace výsledků směrem k bariatrické chirurgii diskutabilní (Tab. 2).

## Předoperační položky

### Podpůrná farmakologická intervence

Aby se snížila stresová reakce během a po operaci, bylo navrženo několik farmakologických intervencí, jak je níže uvedeno.

### Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou známé pro své protizánětlivé vlastnosti, čímž potenciálně snižují perioperační stresovou reakci. U pacientů podstupujících chirurgický zákrok pro karcinom trávicího traktu byly kortikosteroidy podávány před operací nebo po úvodu do anestezie spojeny s menším počtem komplikací a mírnější systémovou zánětlivou odpovědí. Při elektivní operaci pro zánětlivé onemocnění střev snížila jednorázová dávka 8 mg dexametazonu po úvodu do anestezie pooperační ileus, intenzitu pooperační bolesti a zkrátila dobu hospitalizace. Jediná dávka dexametazonu se zdá být bezpečná, protože vedlejší účinky byly omezeny na fyziologický vzestup hladiny glukózy v krvi. Navíc předcházející systémové přehledy a metaanalýzy ukázaly, že předoperační podání dexametazonu nevyšlo pooperační infekce (ranné ani systémové) a ani netěsnosti v anastomóze. Nadále je nedostatek studií o perioperačním podávání dexametazonu u bariatrických operací.

### Statiny

V systematickém přehledu je perioperační podávání statinů u pacientů s různými typy břišních operací spojeno se snížením mortality, systémové infekce a netěsnosti v anastomóze (17). Přesto další studie přinesly rozporné závěry. Literatura o užívání statinů v bariatrické chirurgii konkrétně chybí. Proto chybí doporučení ohledně rutinního perioperačního podávání statinů k prevenci komplikací u pacientů v bariatrické chirurgii.

## Betablokátory

Byla vyslovena hypotéza, že betablokátory mohou potlačením účinku chirurgického stresu na srdce snížit komplikace, jako je infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a srdeční arytmie. Ve studiích byly jak bradykardie, tak hypotenze zvýrazněny s nízkou, respektive se střední úrovní důkazů. Důkazy pro časnou úmrtnost ze všech příčin byly nejisté. Některé studie, které hodnotily kontinuální podávání betablokátorů v chirurgii trávicího traktu, ukázaly snížení rizika pooperačních kardiovaskulárních komplikací, snížení výskytu sepse a prosakování v anastomóze a snížení počtu úmrtí v období 90 dnů a 1 roku po operaci. V současnosti není u bariatrických operací doporučeno rutinní podávání betablokátorů. Avšak u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod a s již nastavenou medikací betablokátorů může léčba během perioperačního období bezpečně pokračovat.

## Předoperační hladovění

Předcházející srovnávací studie mezi pacienty s obezitou a pacienty s normální hmotností neprokázaly žádný rozdíl v reziduálním gastrickém tekutinovém objemu, v pH nebo ve vyprazdňování žaludku po příjmu kašovitě stravy nebo tekutin. V randomizovaných klinických studiích nebyl zaznamenán žádný rozdíl v GRFV (gastric residual fluid volume) ani v pH u pacientů s těžkou obezitou, kteří pili 300 ml čirých tekutin 2 hodiny před úvodem do anestezie ve srovnání s pacienty, kteří lačnili od půlnoci. Podobné výsledky s GRFV a s pH po hladovění od půlnoci byly u pacientů s obezitou a diabetem (s nebo bez autonomní neuropatie) ve srovnání s pacienty bez diabetu.

I když úroveň důkazů zůstává nízká, je doporučeno předoperační hladovění bez tuhých jídel (srovnatelné s lehkou stravou) minimálně po dobu 6 hodin a možnost pít čirých tekutin až 2 hodiny před úvodem do anestezie, pokud nejsou kontraindikace (Tab. 3).

## Příjem sacharidů

Předoperační příjem sacharidů formou izosmolárních nápojů požitých 2–3 hodiny před úvodem do anestezie zmírní rozvoj pooperační inzulínové rezistence, snížil pooperační ztráty dusíku a bílkovin a udržel svalovou hmotu (18). Dvě metaanalýzy prokázaly, že podávání sacharidů je spojeno se zkrácením doby hospitalizace přibližně o 1 den po velké břišní operaci. Když byly sacharidy podávány pacientům s diabetem 2. typu (průměrný BMI 28,6 kg/m<sup>2</sup>), nebyly zaznamenány žádné rozdíly v dobách vyprazdňování žaludku ve srovnání se zdravými subjekty. Postprandiální koncentrace glukózy však dosáhly vyššího vrcholu a byly zvýšeny po delší dobu u pacientů s diabetem. Navíc popíjení sacharidových roztoků nevyšlo komplikace spojené s aspirací u pacientů s gastrickým bypasem, dokonce ani u pacientů s diabetem a zpomaleným vyprazdňováním žaludku. V randomizované klinické studii srovnávající zrychlenou rehabilitaci a standardní péči (včetně předoperačního podávání sacharidů) u bariatrických pacientů nebyly zaznamenány žádné rozdíly v míře komplikací. Navíc compliance s podáváním sacharidových roztoků byla pouze 15 %.

V současnosti je nedostatek důkazů podporujících rutinní předoperační podávání sacharidů v bariatrické chirurgii (Tab. 3).

## Prevence nevolnosti a zvracení

Pacienti podstupující bariatrickou operaci jsou často ženy a nekuřáci, kteří podstupují laparoskopické nebo robotické výkony trvající déle než jednu hodinu a dostávají perioperační opioidní analgezií – a to vše jsou rizikové faktory pro pooperační nauzeu a zvracení. K PONV (postoperative nausea and vomiting) může dále přispívat operace žaludku, anamnéza žaludečního refluxu a zmenšení velikosti žaludku, zejména po sleeve gastrektomii.

Nedávná guidelines doporučují multimodální přístup zahrnující celkovou intravenózní anestezii propofolem, vyhýbání se inhalačním anestetikům a přetížení tekutinami a minimalizuje používání intra pooperačních opioidů (19).

Pro prevenci nauzei a zvracení se navíc doporučuje jedno antiemetikum ze tří z následujících šesti tříd: antagonisté 5-hydroxytryptaminového receptoru, dlouhodobě působící kortikosteroidy jako dexametazon, butyrofenony, antagonisté receptoru neurokininu-1, antihistaminika a anticholinergika. Kromě toho se jako opioidy šetřící strategie k dalšímu snížení rizika PONV doporučují multimodální analgezie a techniky regionální anestezie (20).

Důkazy pro multimodální režim PONV na základě současných RCT jsou silné, ale existují omezené údaje o použití celkové intravenózní anestezie (Tab. 3).

## Peroperační položky

### Perioperační tekutinová strategie

Obezita může způsobit změny v různých tekutinových kompartmentech a dokáže změnit složení těla vedoucí k navýšení absolutního objemu tekutin a následně i ke zvýšení srdečního výdeje. Proto v perioperačním období stále zůstává výzvou, jak určit tekutinové

požadavky nutné k zajištění normovolemie, a tak optimálně zajistit tkáňovou perfuzi a oxygenaci.

Peroperační hypervolemie stejně jako hypovolemie je spojena s horšími výsledky. Existují data, která naznačují, že restriktivní tekutinový přívod jak u ne-bariatrických, tak u bariatrických operací může zvýšit komplikace stejně jako mortalitu, a prodloužit délku hospitalizace. Na druhé straně stejně tak vysoký příjem tekutin v den operace je spojen s prodlouženou hospitalizací.

V současnosti je neúčinnějším způsobem, jak optimalizovat srdeční výkon a zlepšit dodávku kyslíku v perioperačním období, individualizovaná cílená tekutinová terapie (goal-directed fluid therapy, GDFT) (21). GDFT může pokračovat na chirurgickém oddělení vedená neinvazivním měřením.

Pokud jde o typ tekutiny, krystaloidy opouštějí cirkulaci rychleji než koloidy, a proto mohou zvýšit riziko edému tkání a poruchy okysličení tkání. Intravaskulární účinky koloidů jsou závislé na kontextu, a proto jsou ovlivněny stavem tekutin. Během hypovolemie zůstávají koloidy déle intravaskulárně a mohly by následně lépe udržovat hemodynamickou stabilitu, což by následně mohlo vést ke zlepšení tkáňové perfuze a oxygenace. Je ale nedostatek studií srovnávajících krystaloidní a koloidní roztoky v bariatrické chirurgii. Údaje z některých RCT uvádějí prospěch z podání balancovaných krystaloidů a z omezení užívání 0,9 % fyziologického roztoku.

Existují středně kvalitní důkazy podporující individuální cílenou tekutinovou terapii, která se vyhýbá jak restriktivním, tak liberálním strategiím (Tab. 3).

### Standardizovaný anestetický protokol

Krátkodobě působící látky a minimální použití opioidů během operace jsou důležité pro zlepšení zotavení. Indukce anestezie by

**Tab. 3.** Doporučení ERAS pro předoperační péči v bariatrické chirurgii

Element	Doporučení	Úroveň důkazů	Stupeň doporučení Společnosti ERAS	Síla shody SS BMCH
<b>5. Podpůrná farmakologická intervence</b>	Nejlépe 90 minut před navozením anestezie by se mělo podat 8 mg intravenózního dexametazonu pro snížení PONV a zánětlivé odpovědi	Glukokortikoidy: Nízká	Slabý	Shoda
	Neexistují dostatečné důkazy na podporu perioperačního podávání statinů u pacientů bez předchozí léčby statiny v bariatrické chirurgii. Pacienti užívající statiny mohou bezpečně pokračovat v léčbě během perioperační fáze	Statiny: Velmi nízká	Slabý	Silná shoda
	Betaadrenergní blokáda neovlivňuje riziko nežádoucích výsledků v bariatrické chirurgii, ale u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod v ní lze bezpečně pokračovat během perioperační fáze	Betaadrenergní blokáda: Nízká	Slabý	Silná shoda
<b>6. Předoperační hladovění</b>	Tuhá strava do 6 hodin před anestézií a čirá tekutina do 2 hodin před anestézií u elektivní bariatrické operace za předpokladu, že nejsou kontraindikovány (např. gastroparéza, střevní obstrukce)	Nízká	Silný	Silná shoda
	Pacienti s diabetem by se měli těmito doporučeními řídit, ale u pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je gastroparéza, jsou zapotřebí další studie	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>7. Sacharidová zátěž</b>	Neexistují dostatečné důkazy pro doporučení ohledně předoperačního příjmu sacharidů v bariatrické chirurgii	Nízká	Slabý	Silná shoda
<b>8. PONV</b>	U všech pacientů by měl být přijat multimodální přístup k profylaxi PONV	Vysoká	Silný	Silná shoda

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; SS BMCH – Společná sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti (ČČHS) a České obezitologické společnosti (ČOS); PONV (postoperative nausea and vomiting) – pooperační nauzea a zvracení

měla být přednostně založena na hmotnosti netukové tkáně, aby se zabránilo hypotenzi, zatímco použití celkové tělesné hmotnosti může být vhodnější pro udržovací infuzi. Klasické modely řízené infuze (target-controlled infusion, TCI) mají při použití u pacientů s obezitou špatnou prediktivní schopnost. Propofol je nejčastěji používanou indukční látkou a nebylo prokázáno, že by zvyšoval výskyt rhabdomyolýzy související se syndromem propofolu u pacientů s těžkou obezitou během standardní bariatrické chirurgie. Pokud se k udržení anestezie použijí inhalační anestetika, může desfluran nabídnout rychlejší dobu probouzení ve srovnání se sevofluranem nebo isofluranem u pacientů s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Na rozdíl od sevofluranu s jeho bronchodilatačními účinky však desfluran může vyvolat zvýšenou rezistenci dýchacích cest a také hypertenzi a tachykardii. Rozhodnutí o tom, kterou inhalační látku použít, by proto mělo být stanoveno na základě existujících komorbidit a dalších souvisejících faktorů.

Bispektrální index (BIS) představuje jeden z několika způsobů monitorování hloubky anestezie s cílem snížit peroperační stav vědomí a snížit množství podaného anestetika. Pro monitorování peroperačního stavu vědomí lze použít BIS nebo monitorování anestetického plynu na konci výdechu (end-tidal anaesthetic gas, ETAG). U obou bylo prokázáno, že podobně snižují míru informovanosti o stavu vědomí během operace ve srovnání s použitím pouze klinických příznaků.

Pacienti s obezitou obecně vykazují zvýšenou citlivost vůči sedativním účinkům opioidů a následně vyšší náchylnost k respirační depresi. Ve snaze snížit výskyt a závažnost pooperační bolesti byla obhajována multimodální analgezie s použitím omezených dávek opioidů. Lidokain, dexmedetomidin, ketamin a hořčík, pokud se používají jako součást anestezie bez opioidů, mohou mít lepší protizánětlivé účinky než klasická anestezie na bázi opioidů, a proto mohou být výhodnější. Navíc vhodné užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) snižuje spotřebu opioidů. Jedním z omezení většiny NSAID je, že se jedná o analgetika s „nízkým stropem“ (low-ceiling analgesics). Paracetamol je bez krvácivých, žaludečních a renálních nežádoucích účinků, které omezují použití NSAID.

Bylo prokázáno, že regionální anestetické techniky jsou vysoce účinné při snižování potřeby opioidů. Epidurální analgezie je na pooperační bolest účinná, ale není vhodná u laparoskopické chirurgie. Ultrazvukem naváděná regionální analgezie TAP blok (transversus abdominis plane block) může snížit skóre bolesti a potřebu opioidů a uspat pohyb a chůzi po bariatrické operaci. Infiltrace bupivakainu 0,5 % před incizí vede ke snížení spotřeby opioidů a pooperační bolesti. Dalšími slibnými strategiemi jsou intraperitoneální instilace bupivakainu a regionální analgezie oblasti m. erector spinae.

Ačkoli současné důkazy nedovolují doporučovat konkrétní anestetika nebo techniky, existuje vysoká úroveň důkazů na podporu použití multimodálních analgetik šetřících opioidy ke zlepšení pooperační rekonvalescence (Tab. 4).

## Zajištění dýchacích cest

Některé studie uvádějí souvislost mezi těžkou obezitou a obtížnou intubací. Faktory spojené s obtížnou intubací byly věk > 46 let, mužské pohlaví, skóre 3–4 podle Mallampattiho hodnocení, thyromentální

vzdálenost (vzdálenost od zářezu štítné žlázy ke špičce čelisti s nataženou hlavou) < 6 cm a přítomnost intaktního chrupu. Muži s těžkou obezitou, zejména s BMI vyšším než 50 a se syndromem spánkové apnoe (obstructive sleep apnoea, OSA), a také pacienti s obvodem krku > 42 cm měli vyšší riziko obtížné ventilace maskou a intubace. Použití jednoduché nosní nebo vysokoprůtokové nosní kanyly by mělo být zváženo jako doplněk během ventilace maskou u pacientů s podezřením nebo známou obtížnou intubací. Bylo prokázáno, že to pomáhá udržovat oxygenaci prodloužením doby apnoe až o 40 % a může snížit periintubační desaturaci během úvodu do anestezie.

Použití videolaryngoskopu může zlepšit vizualizaci hlasivkové štěrbinu a zvýšit úspěšnost prvního pokusu o intubaci ve srovnání s běžnými lžicemi laryngoskopu, zejména při nálezu obtížných dýchacích cest. Výsledky však zůstávají heterogenní pokud jde o jeho účinnost. Pokud je třeba provést tracheostomii u pacienta s významnou obezitou, může to trvat mnohem déle, než by tomu bylo u pacienta bez obezity, a tracheostomie je spojena s vyšší mírou komplikací.

Pokud nelze ihned po extubaci udržet adekvátní hladinu kyslíku, doporučuje se použití kontinuální terapie pozitivním tlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP). Pozitivní tlak v dýchacích cestách by měl pokračovat, dokud se pacientova dechová frekvence a úsilí nevrátí k normálu a po dobu alespoň jedné hodiny nedejde k epizodám hypopnoe a apnoe (Tab. 4).

## Strategie ventilace

Zatímco u protektivní ventilace mohou hrát roli různé strategie, navrhovaná opatření k ochraně plic před ventilovaným poškozením plic zahrnují nízké dechové objemy (VT) a nízkou hladinu pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP, positive end-expiratory pressure) bez recruitment manévru.

U pacientů s obezitou se objem plic nezvyšuje proporcionálně s tělesnou hmotností. Při odhadování VT může být preferováno použití predikované tělesné hmotnosti (PBW, predicted body weight), která bere v úvahu výšku a pohlaví pacienta spíše než skutečnou tělesnou hmotnost. Nízký fyziologický VT může být ochranou plic u pacientů se syndromem akutní respirační tísně (ARDS, acute respiratory distress syndrome), stejně jako u pacientů se zdravými plicemi v celkové anestezii. Současné důkazy naznačují, že dechový objem v rozmezí 6–8 mg/kg tělesné hmotnosti může snížit plicní komplikace a měl by být použit u všech pacientů se zdravými plicemi bez ohledu na obezitu.

Pacienti s obezitou jsou predisponováni k rozvoji atelektázy hlavně v dependentních plicních oblastech, což z kombinace recruitment manévru (RM) a PEEP činí strategii ke zlepšení výměny plynů a mechaniky plic. Existuje mnoho nejasného ohledně optimální úrovně PEEP pro pacienty s obezitou a zdravými plicemi. Požadavky PEEP se mezi pacienty značně liší. Příjem nízkého VT během anestezie a individuální nastavení PEEP mohou snížit pooperační atelektázu a zároveň zlepšit peroperační výměnu plynů a driving pressure (rozdíl mezi tlakem v plateau a PEEP), což naznačuje, že k ochraně plic by mohly být použity individualizované úrovně PEEP zaměřené na fyziologické cíle.

Rozdíl mezi tlakem v plató a PEEP může být spojen se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích následků u pacientů se syndromem

**Tab. 4.** Doporučení ERAS pro perioperační péči v bariatrické chirurgii

Element	Doporučení	Úroveň důkazů	Stupeň doporučení Společnosti ERAS	Stupeň doporučení SS BMCH
<b>9. Perioperační tekutinový management</b>	Cílem perioperačního hospodaření s tekutinami je udržení normovolemie a optimalizace tkáňové perfuze a oxygenace. Individuální cílená tekutinová terapie je neúčinnější strategií, vyhýbá se jak restriktivním, tak liberálním strategiím	Střední	Silný	Silná shoda
	Koloidní tekutiny nezlepšují intra- a pooperační tkáňové sycení kyslíkem ve srovnání s krystaloidními tekutinami a nesnižují pooperační komplikace	Nízká	Slabý	Silná shoda
<b>10. Standardizovaný anestetický protokol</b>	Současné poznatky neumožňují doporučení konkrétních anestetik nebo technik	Nízká	Slabý	Shoda
	Ke zlepšení pooperační rekonvalescence by měla být použita anestezie šetřící opioidy využívající multimodální přístup, včetně lokálních anestetik	Vysoká	Silný	Shoda
	Kdykoli je to možné, měly by být prováděny regionální anestetické techniky ke snížení potřeby opioidů. Při laparotomii je třeba zvážit hrudní epidurální analgezii	Nízká	Slabý	Shoda
	BIS monitorování hloubky anestezie by mělo být zváženo tam, kde se nepoužívá monitorování ETAG	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>11. Zajištění dýchacích cest</b>	Anesteziologové by měli rozpoznat a být připraveni zvládnout specifické problémy v dýchacích cestách u pacientů s obezitou	Střední	Silný	Silná shoda
	Endotracheální intubace zůstává hlavní technikou pro intraoperační zajištění dýchacích cest	Střední	Silný	Silná shoda
<b>12. Ventilační strategie</b>	U všech pacientů podstupujících elektivní bariatrickou operaci by měla být zavedena protektivní plicní ventilace s vyloučením vysokých hodnot PEEP	Střední	Silný	Silná shoda
	Je žádoucí vyhnout se zvýšení driving pressure (rozdíl mezi tlakem v plateau a PEEP) při změně PEEP	Nízká	Silný	Silná shoda
	PCV nebo VCV může být použita u obézních pacientů s inverzním respiračním poměrem (1,5 : 1)	Nízká	Silný	Silná shoda
	Obrácená Trendelenburgova poloha, flexe v kyčlích, zvláště při pneumoperitoneu, zlepšuje plicní mechaniku a výměnu plynů	Nízká	Slabý	Silná shoda
	Hluboká neuromuskulární blokáda usnadňuje chirurgický výkon	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>13. Neuromuskulární blokáda</b>	Zajištění plné reverze neuromuskulární blokády zlepšuje pacientovo zotavení	Střední	Silný	Silná shoda
	Objektivní kvalitativní sledování neuromuskulární blokády zlepšuje pacientovo zotavení	Střední	Silný	Silná shoda
	Laparoskopický přístup, kdykoliv je možný	Vysoká	Silný	Silná shoda
<b>14. Chirurgická technika, počet operací a trénink</b>	Během získávání zkušeností by měl u každé operace dohlížet atestovaný chirurg s dostatečnou zkušeností v bariatrické chirurgii	Trénink: Nízká	Silný	Silná shoda
	Existuje silná souvislost mezi počtem výkonů a chirurgickými výsledky alespoň do dosažení určitého minimálního počtu výkonů	Počet výkonů: Nízký	Silný	Silná shoda
<b>15. Abdominální drenáž a nazogastrická dekomprese</b>	Nazogastrické sondy a břišní drény by se v bariatrické chirurgii neměly běžně používat	Nízká	Silný	Shoda

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; SS BMCH – Společná sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti (ČCHS) a České obezitologické společnosti (ČOS); PONV (postoperative nausea and vomiting) – pooperační nauzea a zvracení; PEEP (positive end-expiratory pressure) – pozitivní tlak na konci výdechu; PCV (pressure-controlled ventilation) – tlakově řízená ventilace; VCV (volume-controlled ventilation) – objemově řízená ventilace; BIS – bispektrální index; ETAG (end-tidal anesthetic gas) – koncentrace anestetického plynu na konci výdechu

akutní respirační tísně a také u pacientů podstupujících elektivní operaci. Pacienti s obezitou mohou vyžadovat vyšší mezní hodnoty protektivního driving pressure než pacienti bez obezity kvůli nízké kapacitě plic nebo fyziologickým změnám vyskytujícím se během chirurgického výkonu.

Tlakově řízená ventilace (PCV, pressure-controlled ventilation) může podporovat homogennější ventilaci v různých plicních kompartmentech, což zase zmírňuje nadměrné alveolární roztažení a zlepšuje oxygenaci. Na druhé straně objemově řízená ventila-

ce (VCV, volume-controlled ventilation) umožňuje lepší kontrolu VT během výkonů intermitentně ovlivňujících poddajnost hrudní stěny a může být spojena s nižší incidencí pooperačních plicních komplikací.

Existují středně silné důkazy na podporu použití projektivní plicní ventilace s vyvarováním se vysokým hodnotám PEEP. PCV nebo VCV lze použít s obráceným respiračním poměrem, v ideálním případě se vyhnout zvýšení hnačího tlaku v důsledku úprav PEEP, ale úroveň důkazů zůstává nízká (Tab. 4).

## Neuromuskulární blokáda

Neuromuskulární blokáda (NMB) je nezbytná pro laparoskopickou nebo roboticky asistovanou operaci pro redukci hmotnosti. I když existují kontroverzní studie, současné údaje naznačují přínos hluboké NMB u pacientů podstupujících bariatrické výkony.

Hluboká NMB vyžaduje její rychlé a úplné zrušení na konci operace. Zatímco účinky reziduálního NMB nebyly v bariatrické chirurgii specificky studovány, mnoho fyziologických nálezu spojených s tímto stavem může mít zvýšený význam pro populaci bariatrické chirurgie. To vystavuje pacienty s těžkou obezitou zvýšenému riziku pooperačních plicních komplikací, jako je plicní atelektáza, pneumonie a dokonce respirační selhání. NMB by měla být u pacientů úplně ukončena. Pacienti by měli být pečlivě sledováni objektivními metodami hodnocení reziduální neuromuskulární blokády během operace a po reverzi na konci operace.

Hodnota TOF (train of four)  $\geq 0,9$  se promítá do přínosu pro zotavení tím, že se vyhne rekurarizaci a reintubacím souvisejícím s přetrvávající blokádou. Sugammadex ruší středně závažnou blokádu 6,5krát rychleji než neostigmin a hlubokou neuromuskulární blokádu 16,8krát rychleji než neostigmin a ve srovnání s tradičními reverzními přípravky je spojován s menším počtem nežádoucích účinků.

Dávka sugammadexu by měla být upravena podle hloubky NMB a tělesné hmotnosti, aby byla umožněna úplná a rychlá reverze. Zdá se, že dávka 2 mg/kg tělesné hmotnosti + 40 % poskytuje rovnováhu mezi rychlým a úplným zotavením a příznivým profilem vedlejších účinků. Incidence potvrzené hypersenzitivity se pohybuje kolem 5 % a anafylaxe 0,3 %, přičemž k anafylaxi dochází pouze při dávce 16 mg/kg. Ve skutečnosti se zdá, že výskyt hypersenzitivních reakcí je hlášen mnohem méně a dávka 2 mg/kg tělesné hmotnosti + 40 % se zdá být nejvhodnější pro populaci v bariatrické chirurgii.

Obecně by se měla používat hluboká NMB s tím, že s tradičními reverzními přípravky nemusí být reverzibilní, dokud TOF není  $\geq 3$ , zatímco reverze se sugammadexem by umožnila rychlejší zotavení a optimální dobu na operačním sále (Tab. 4).

## Operační technika, objem a trénink

Laparoskopická metoda je dnes samozřejmým zlatým standardem bariatrické chirurgie. Většina studií srovnávajících laparoskopickou a otevřenou techniku v bariatrické chirurgii tak byla provedena na počátku laparoskopické éry. Současná úroveň důkazů o srovnání mezi laparoskopickou a otevřenou operací tak stěží odpovídá současné klinické praxi. Ve srovnání s otevřenou operací existují středně kvalitní důkazy o tom, že laparoskopický přístup v bariatrické chirurgii je spojen s kratší hospitalizací a časnější rekonvalescencí. Existují vysoce kvalitní důkazy o souvislosti se sníženým výskytem raných infekcí a kýl. Pro komplikace obecně, pro dobu trvání operace a pro riziko reoperace jsou omezené důkazy ve prospěch laparoskopie.

V roce 2016 byly těmi nejčastěji prováděnými primárními chirurgickými bariatrickými/metabolickými výkony celosvětově sleeve gastrektomie (SG, 54 %), Roux-en-Y gastrický bypass (RYGB, 30 %) a minigastrický bypass (one anastomosis gastric bypass, OAGB, 5 %) (2).

Neexistují žádné studie, které by porovnávaly proveditelnost zrychleného zotavení mezi různými bariatrickými postupy. Výhody a bezpečnost při použití protokolu ERAS byly prokázány po všech nejběžnějších bariatrických operacích.

K dispozici jsou omezené údaje o vlivu objemu výkonů v nemocnici na perioperační bezpečnost v prostředí ERAS. Nicméně vliv počtu operací v tradiční perioperační péči byl aktivně studován pro bariatrickou chirurgii. Nedávná studie hodnotila téměř 40 000 bariatrických chirurgických výkonů provedených v 19 velkoobjemových centrech a uváděla standardní míru komplikací 7,2 % pro RYGB a 6,2 % pro SG (22). Systematický přehled prokázal zlepšené výsledky pacientů u „velkoobjemových“ chirurgů a institucí (23). Existují tedy důkazy nízké kvality na podporu lepších výsledků ve velkoobjemových centrech.

Mnoho center uznává metodu fast tracku a současně se podílí také na školení nových bariatrických chirurgů. Během procesu křivky učení lze očekávat delší dobu operace, a dokonce vyšší míru komplikací. Předchozí zkušenosti s laparoskopickou operací, stejně jako přijetí individualizovaného a komplexního tréninkového programu, mohou zlepšit chirurgickou dovednost. Kromě toho může aktivní koučování a mentoring od zkušených bariatrických chirurgů vést ke kratší operační době a nižší míře komplikací během chirurgického tréninku (Tab. 4).

**Komentář PS:** V otázce operační techniky při staplerových resekcích pracovní skupina navrhuje pro kontrolu krvácení užít přechodnou farmakologicky vyvolanou elevaci krevního tlaku po provedení samotné resekce. Jako bezpečnou považuje hodnotu systolického tlaku do 140 mm Hg. Na indikaci ke konverzi se skupina shodla, že rozhodující je zkušenost operátora a zvyklost daného pracoviště.

## Břišní drenáž a nazogastrická dekomprese

Senzitivita drenáže břišní dutiny (mezi 0 a 94 %) pro detekci pooperačního leaku po RYGB byla již dříve hodnocena v systematickém přehledu zahrnujícím 18 kohortních studií. Následná observační studie zahrnující více než 140 000 pacientů neprokázala žádné příznivé účinky rutinní abdominální drenáže po bariatrické operaci, ale spíše zvýšenou morbiditu (24). Existují jen velmi malá data, která nepotvrzují snížení anastomotického prosakování s nazogastrickou dekompresí u pacientů podstupujících bariatrickou operaci. Neexistují žádné důkazy podporující rutinní drenáž břišní dutiny nebo nazogastrickou dekompresi po bariatrické operaci (Tab. 4).

**Komentář PS:** I když velká observační studie neprokázala žádné příznivé účinky rutinní abdominální drenáže po bariatrické operaci, na některých českých bariatrických pracovištích se stále ještě drény zavádějí rutinně. Jejich důvodem je snaha o co nejrychlejší detekci případného časného leaku s rychlou adekvátní reakcí. Proto pracovní skupina nedošla při hlasování k silné shodě s doporučením ERAS, ale jen ke shodě (souhlas 75–90 % hlasujících). Nezbyvá tak než konstatovat, že drenáž břišní dutiny po bariatrické operaci by měla být konkrétně zdůvodněna (ošetření většího pooperačního krvácení nebo jeho nedostatečná kontrola, technicky obtížný výkon apod). Rutinní drenáž zůstává na některých pracovištích jejich lokální zvyklostí.

## Pooperační položky

### Pooperační oxygenace

Obezita je spojena se zvýšenou dechovou námahou a také s vyšším rizikem déle přetrvávající perioperační atelektázy ve srovnání s pacienty s normální hmotností. Navíc častým nálezem u pacientů s těžkou obezitou je syndrom spánkové apnoe (OSA, obstructive sleep apnoe). Syndrom je spojen se zvýšeným rizikem kardiopulmonálních příhod a s významnou mortalitou, zejména v případech s vysokým indexem apnoe-hypopnoe. Dotazník STOP-BANG (chrápání, únava během dne, pozorovaná apnoe, vysoký krevní tlak, BMI, věk, obvod krku, pohlaví) může být použit v předoperačním hodnocení k identifikaci pacientů s vysokým rizikem výskytu této komorbidity. Pacienti s OSA byli historicky považováni za osoby s vysokým rizikem perioperačních komplikací, zejména respiračního charakteru. Pacienti s hypoventilačním syndromem oběžných mohou vykazovat ještě vyšší riziko kardiopulmonálních komplikací a delší pobyt v nemocnici ve srovnání s pacienty se samotnou OSA.

Moderní minimálně invazivní chirurgické techniky v kombinaci s důrazem na opioidy šetřící analgetické přístupy a použití léčby pomocí CPAP/BiPAP v případě potřeby mohou snížit riziko kardiopulmonálních komplikací u pacientů s OSA, kteří podstoupí bariatrickou operaci. Protože k většině potenciálně nebezpečných hypoxických příhod dochází těsně po přerušení anestezie nebo po podání opioidů, bude pro většinu pacientů postačovat standardní nebo mírně prodloužené pozorování na dospávacím pokoji. Pooperační polohování v polosedě brání dalšímu rozvoji atelektázy a může zlepšit oxygenaci. Suplementace kyslíkem zlepšuje saturaci kyslíkem, ale může prodloužit dobu a čas do detekce apnoe/hypopnoe, stejně jako rozpoznání retence oxidu uhličitého, a proto by měla být používána s opatrností. Léčba pozitivním tlakem v dýchacích cestách může být použita k prevenci hypoxických příhod v pooperační fázi a měla by pokračovat u pacientů užívajících léčbu CPAP/BiPAP před operací, aby se snížilo riziko apnoe a dalších komplikací.

Kromě toho by u pacientů s hypoxémií (definovanou jako saturace kyslíkem < 90 %) během bezprostředního pooperačního období měla být široce používána neinvazivní léčba pozitivním tlakem, jako je CPAP nebo NIPPV (neinvazivní intermitentní ventilace s pozitivním tlakem, s nebo bez doplňkového kyslíku). Standardizovaná kritéria pro propuštění mohou být použita pro rozhodování, kdy je pacient připraven k propuštění z dospávacího pokoje, kromě uspokojivého klinického hodnocení, které zajistí, že pacient má stabilní vitální funkce, včetně adekvátní dechové frekvence a hloubky. Konečně, jak již bylo uvedeno dříve, doporučuje se minimalizovat systémové užívání opioidů, aby se snížily epizody apnoe/hypopnoe (Tab. 5).

### Tromboprofylaxe

Tromboembolické komplikace nadále představují hlavní příčinu morbidit a mortalit po bariatrické operaci. Mezi rizikové faktory kromě obezity samotné patří anamnéza žilního tromboembolismu, zvýšený věk, kouření, křečové žíly, srdeční nebo respirační selhání, OSA, trombofilie a estrogenní perorální antikoncepce.

V praxi bariatrické chirurgie existují velké rozdíly, zejména pokud jde o délku léčby a výši dávky. V literatuře je nedostatek vysoce kvalitních studií, které by informovaly o klinické praxi.

Cochranův přehled z roku 2018 dospěl k závěru se středně kvalitními důkazy, že kombinace intermitentní pneumatické komprese dolních končetin a farmakologické profylaxe snižuje výskyt hluboké žilní trombózy (deep venous thrombosis, DVT) a plicní embolie (25). Kromě toho jiný Cochranův přehled s vysoce kvalitními důkazy dospěl k závěru, že jsou stupňované kompresní punčochy samy o sobě účinné při snižování rizika hluboké žilní trombózy u hospitalizovaných pacientů, kteří podstoupili obecný chirurgický zákrok.

Doporučení Americké společnosti metabolické a bariatrické chirurgie (ASMBS) navrhuje tromboprofylaxi, včetně nefrakcionovaného heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH) podávaných do 24 hodin po operaci, u všech pacientů po bariatrické operaci (10).

Systematický přehled zahrnující 20 studií naznačil, že pro tromboprofylaxi s LMWH by se u pacientů s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> měl zvážit enoxaparin 40 mg dvakrát denně, dalteparin 5000 IE dvakrát denně nebo tinzaparin 75 IU/kg jednou denně.

Studie se 105 pacienty s použitím stanovení hladiny antiXa prokázala, že tromboprofylaktické dávkování enoxaparinu na základě BMI po bariatrické operaci může být suboptimální u 15 % pacientů a předávkování bylo častější než poddávkování. Pro optimalizaci dávkování bylo navrženo, že u vysoce rizikových pacientů s bariatrickým chirurgickým zákrokem je třeba zvážit vyšetření hladiny antiXa.

Ve velké studii bylo hlášeno 28násobné zvýšení rizika mortality u pacientů s žilními tromboembolickými příhodami, a že k více než 80 % došlo po propuštění. U vysoce rizikových pacientů by proto měla být zvážena rutinní farmakoprofylaxe po propuštění, která přesahuje standardní léčbu.

Pokud jde o použití vyjímatelných filtrů dolní duté žíly v kontextu bariatrické chirurgie, systematický přehled naznačil, že neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že potenciální přínosy převažují nad významnými riziky.

Novou tromboembolickou komplikací je portomezentrická trombóza a trombóza slezinné žíly. Systematický přehled naznačil, že je nejčastější po SG a že portální žíla je nejčastěji postiženou cévou s incidencí od 0,37 % do 1 %. Jsou zapotřebí další studie o dopadu strategií profylaxe ke snížení této specifické komplikace (Tab. 5).

### Časná pooperační nutriční péče

V rámci posouzení a přípravy na bariatrickou operaci by měli být pacienti komplexně vyšetřeni nutričním terapeutem. Režim čirých tekutin lze obvykle zahájit několik hodin po operaci před přechodem na výživné tekutiny (sipping). Dietetické konzultace by měly zahrnovat rady ohledně postupného zahušťování stravy, specifické pro daný chirurgický zákrok a obvyklou praxi bariatrického centra.

Pacienti budou doma pokračovat v navyšování stravy o různé hustotě. Jsou povzbuzováni, aby jedli pomalu, dobře žvýkali jídlo a vyhýbali se pití současně s jídlem. V prvních pooperačních týdnech jsou pacienti ohroženi rozvojem deficitu thiaminu kvůli relativně malým zásobám v kombinaci s rychlým úbytkem hmotnosti a nedo-

**Tab. 5.** Doporučení ERAS pro pooperační péči v bariatrické chirurgii

Element	Doporučení	Úroveň důkazů	Stupeň doporučení Společnosti ERAS	Stupeň doporučení SS BMCH
<b>16. Pooperační oxygenace</b>	Pacienti bez OSA nebo s nekomplikovanou OSA by měli dostávat profylakticky kyslík v poloze se zvýšenou hlavou nebo v polosedě. Obě skupiny mohou být po úvodním pobytu na dospávacím pokoji bezpečně sledovány na chirurgickém oddělení. Nízký práh pro neinvazivní ventilaci pozitivním tlakem by měl být udržován za přítomnosti známek respirační tísně	Doplňování kyslíku: Nízká	Silný	Silná shoda
		Poloha v pooperačním období: Vysoká		
	Pacienti s OSA na domácí terapii CPAP by měli používat své vybavení v bezprostředním pooperačním období	Střední	Silný	Silná shoda
	Pacienti s OHS jsou vystaveni vyššímu riziku nežádoucích respiračních příhod. Pooperační BiPAP/ NIV by měl být liberálně zvažován v bezprostředním pooperačním období, zejména v případě hypoxemie	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>17. Tromboprofylaxe</b>	Tromboprofylaxe by měla zahrnovat mechanická a farmakologická opatření. Dávky a délka podávání by měla být stanovena individuálně	Vysoká	Silný	Silná shoda
<b>18. Časná pooperační nutriční péče</b>	Několik hodin po operaci mohou být nabízeny číré tekutiny	Střední	Silný	Silná shoda
	Všichni pacienti by měli být komplexně nutričně a dieteticky zhodnoceni podle chirurgického výkonu a podle pacientova nutričního stavu s doporučením podávání makronutrientů a mikronutrientů v dietě	Střední	Silný	Silná shoda
	Pacienti a zdravotníci by si měli být vědomi rizika nedostatku thiaminu, zvláště v časném pooperačním období	Nízká	Silný	Silná shoda
<b>19. Suplementace vitamínů a minerálů</b>	Je nezbytná dlouhodobá suplementace vitamínů a minerálů a nutriční biochemické sledování	Vysoká	Silný	Silná shoda
<b>20a. PPI profylaxe</b>	Profylaxe PPI by měla být zvažována po dobu nejméně 30 dnů po operaci Roux-en-Y bypassu žaludku	RYGB: Střední	Silný	Silná shoda
	Neexistuje dostatek důkazů, které by poskytl doporučení PPI profylaxe pro sleeve gastrektomii, ale vzhledem k vysokému počtu pacientů s gastroezofageálním refluxem po tomto výkonu lze o ní uvažovat alespoň 30 dní po operaci	SG: Velmi nízká	Slabý	Silná shoda
<b>20b. Prevence žlučových kamenů</b>	Kyselina ursodeoxycholová by měla být zvažována po dobu 6 měsíců po bariatrické operaci u pacientů bez žlučnickových kamenů v době operace	Střední	Silný	Shoda

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery, SS BMCH – Společná sekce bariatricko-metabolické chirurgie České chirurgické společnosti (ČCHS) a České obezitologické společnosti (ČOS); OSA – obstrukční spánková apnoe; CPAP (continuous positive airway pressure) – kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách; OHS (obesity hypoventilation syndrome) – hypoventilační syndrom u obézních; BiPAP (bilevel positive airway pressure) – dvouúrovňový pozitivní tlak v dýchacích cestách; NIV – neinvazivní ventilace; LMWH (low molecular weight heparin) – heparin s nízkou molekulovou hmotností; PPI (proton pump inhibitor) – inhibitor protonové pumpy; RYGB (Roux-en-Y gastric bypass) – Roux-en-Y bypass žaludku; SG (sleeve gastrectomy) rukávová gastrektomie

statečným nutričním příjmem. Toto riziko se dále zvyšuje v přítomnosti zvracení, průjmu nebo nedodržování vitamínových a minerálních doplňků. Pokud je podezření na riziko nedostatku thiaminu, musí být okamžitě substituován.

Dietolog poradí s příjmem bílkovin. Obecně se po bandáži žaludku, SG a RYGB, doporučuje alespoň 60–80 g/den celkového příjmu bílkovin nebo 1,0–1,5 g/kg ideální tělesné hmotnosti (IBW). Nicméně malabsorpční postupy, jako je biliopankreatická diverze s duodenálním switchem, minigastrický bypass a single anastomosis duodeno-ileální bypass (SADIS), zvyšují riziko protein-energetické malnutrice. V důsledku toho se pak doporučuje příjem bílkovin alespoň 90 g/den nebo až 2,1 g/kg ideální tělesné hmotnosti (Tab. 5).

**Komentář PS:** Všichni pacienti by měli podstoupit komplexní vyšetření jejich nutričního stavu a diety s následným doporučením obsahu makro a mikronutrientů v dietě na základě typu chirurgického

výkonu a nutričního stavu pacienta. V českých podmínkách při stravě bohaté na obiloviny je nedostatek thiaminu raritní.

### Suplementace vitamínů a minerálů

Nezbytné je pooperační dietetické sledování. Po bariatrické operaci je zvýšené riziko nedostatku železa, kyseliny listové, vitamínu B<sub>12</sub>, vitamínu D a stopových prvků zinku, mědi a selenu. Malabsorpční výkony mohou dále zvýšit riziko nedostatku vitamínů A, E a K. V důsledku toho jsou pacienti povinni dodržovat režim celoživotního doplňování vitamínů a minerálů a nutriční biochemické monitorování. Doplnky a biochemické monitorování se liší podle chirurgického postupu a úplné podrobnosti lze nalézt v doporučených výživových doporučeních pro bariatrickou chirurgii (26,27) (Tab. 5).

**Komentář PS:** Pracovní skupina ve shodě s adaptovaným doporučením ERAS zdůrazňuje nezbytné celoživotní pooperační sledování pacienta s trvalou suplementací vitamínů a minerálů po kombinovaných a malab-

sorpčních výkonech na podkladě pravidelného laboratorního a nutričního sledování. U restriktivních výkonů není suplementace nezbytná. Pacient by měl být o tomto aspektu předoperačně podrobně informován.

## Pooperační profylaxe

### Inhibitory protonové pumpy

Celkový výskyt vředů v anastomóze se pohybuje od 0,6–25 % (28). Několik studií uvádí významné snížení těchto vředů, pokud jsou inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPI) používány profylakticky v perioperační fázi, zejména pokud jsou používány déle než 3 měsíce. Při použití standardizované chirurgické techniky s malým žaludečním pouchem však byla potřeba profylaxe PPI zpochybněna. I když se uznávají slabé důkazy o podpoře, profylaktické použití PPI je bezpečné a bez významných nákladů. Tyto léky lze tedy zvážit pro pooperační profylaxi po RYGB. Pokud jsou použity, měly by být po operaci bypassu žaludku podávány vyšší dávky než standardní kvůli snížené absorpci. Kromě toho by otevření kapslí mohlo zlepšit pooperační vstřebávání a mělo by být proto zváženo.

Neexistují žádné studie zabývající se přínosy použití PPI po sleeve gastrektomii. Zatímco v některých studiích se uvádí vysoká míra refluxu a komplikací souvisejících s refluxem, neexistuje dostatek důkazů, které by daly nějaká silná doporučení ohledně použití PPI po sleeve gastrektomii (Tab. 5).

### Prevence žlučnickových kamenů

Pět RCT (čtyři zaměřené na RYGB a jedna na SG), zahrnující celkem 616 pacientů, uvádělo významné snížení pooperační tvorby žlučových kamenů užíváním kyseliny ursodeoxycholové u pacientů bez žlučových kamenů v době operace. Zatímco optimální dávka zůstává kontroverzní, tyto studie naznačují, že 500–600 mg může být dostačující. Výsledky jsou dále posíleny metaanalýzou zaměřenou na tři studie pro RYGB a tři pro SG různých designů studií ukazující přínos pro pacienty, kterým byla předepsána kyselina ursodeoxycholová k pooperační profylaxi. Placebem kontrolovaná RCT s 985 pacienty 24 měsíců sledovala vliv profylaktického podávání kyseliny ursodeoxycholové v dávce 900 mg po dobu 6 měsíců po operaci (29). Studie sice nepotvrdila profylaktický účinek na pooperační výskyt symptomatických žlučnickových kamenů po bariatrických operacích všeobecně, ale u RYGB k redukci výskytu kamenů došlo. Výsledky této studie nebyly známy do ukončení doporučení Stenbergovy skupiny (studie byla publikována v prosinci 2021).

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálním účinku kyseliny ursodeoxycholové na prevenci zvýšeného výskytu žlučnickových kamenů obecně, ale u RYGB k redukci pooperačního výskytu symptomatických žlučnickových kamenů dochází (Tab. 5).

Systematický přehled observačních studií dospěl k závěru, že současnou cholecystektomií u pacientů se symptomatickým onemocněním žlučových kamenů lze považovat za bezpečnou. Sekvenční přístup s cholecystektomií před bariatrickou operací však může být stejně bezpečný a účinný. I když stupeň důkazů zůstává nízký, důrazně se doporučuje zvážit cholecystektomií před nebo v době bariatrické operace u pacientů se symptomatickým onemocněním žlučnickových kamenů.

## Specifické úvahy u pacientů s diabetem

Úvaha o diabetu je dodatkem k těmto doporučením.

Ve většině zpráv o pacientech podstupujících bariatrickou operaci má 15–20 % pacientů diabetes 2. typu. Sacharidová zátěž je spojena s výraznou hyperglykemií u pacientů s diabetem. V několika studiích u pacientů podstupujících nebariatrické operace se také uznává, že hyperglykemie je spojena s horšími výsledky, včetně zvýšených komplikací a mortality v těžkých případech diabetu. Potřeba zaměřit se na péči o tyto pacienty je proto zásadní a potřeba doporučení je naléhavá.

Na rozdíl od jiných typů operací zlepšuje bariatrická chirurgie glukózovou homeostázu u pacientů s diabetem 2. typu díky různým mechanismům již v bezprostředním pooperačním období. Proto je často potřeba upravit dávku předepsaných léků snižujících hladinu glukózy. To by mělo být zváženo co nejdříve, protože vhodné plánování může usnadnit časné propuštění a snížit dobu hospitalizace. Pacienti s diabetem, kterým je předepsána předoperační LCD/VLCD dieta, by si také měli být vědomi rizika hypoglykemie během tohoto období, a proto mohou potřebovat také úpravy dávek antidiabetik.

Je třeba také poznamenat, že některé poznatky získané z péče ERAS u pacientů s diabetem podstupujících bariatrickou operaci, mohou být relevantní pro jiné typy operací trávicího traktu, zejména pro resekci jícnu pro karcinom.

## Závěrečná zhodnocení

Proces ERAS zahrnuje položky založené na důkazech navržené ke snížení perioperačního stresu a udržení pooperačních fyziologických funkcí. Tyto cesty byly poprvé přijaty pro kolorektální chirurgii v roce 2005, ale dnes jsou k dispozici pokyny ERAS pro celou řadu oblastí chirurgie. Dodržování aktualizovaného protokolu ERAS bylo spojeno se sníženou krátkodobou a dlouhodobou morbiditou, stejně jako se zlepšenou rekonvalescencí, zkrácením doby hospitalizace v nemocnici a sníženými náklady na léčbu po velké břišní operaci (30, 31). V moderní bariatrické chirurgii bylo široce akceptováno použití několika položek protokolu ERAS a ukázalo se, že je spojeno s nízkou mírou perioperačních komplikací a rychlejší rekonvalescencí. Kvalita důkazů pro mnoho intervencí ERAS je však v bariatrickém prostředí relativně nízká a pro praxi založenou na důkazech bude možná nezbytné extrapolovat z jiných operací. Vyšší kvalita důkazů by vyžadovala další potvrzení ze strany RCT nebo velkých registrů. Protože některé důkazy často nemusí být odůvodněné z etického hlediska nebo nemusí být jinak proveditelné, lze předpokládat, že kvalita důkazů zůstane nízká. Chybí také studie, které by se zabývaly ukazateli výsledků hlášenými pacienty a také nákladovou efektivitou některých intervencí. Ačkoli takové studie nemusí zlepšit kvalitu důkazů na podporu konkrétních položek, mohou rozšířit znalosti a poskytnout více komplexní pochopení vlivu specifických intervencí stejně jako vlivu klinických protokolů.

Výhody dodržování protokolu ERAS v bariatrické chirurgii bylo tedy možné prokázat vysokou kvalitou důkazů pouze pro funkční zotavení a nemocniční délky hospitalizace (Parisi et al., 2020; Geubbels et al., 2019).

Od zveřejnění první verze pokynů ERAS pro bariatrickou chirurgii v roce 2016 (Thorrel et al., 2016) ovlivnily výsledky nových studií úroveň důkazů pro určitá doporučení, zatímco jiná zůstávají stejná. Další pozor-

nost si zaslouží ERAS u pacientů se specifickými komorbiditami, kteří mohou mít potenciálně složitější perioperační průběh, jako jsou pacienti s diabetem, kardiovaskulárními a psychiatrickými komorbiditami.

S dobře zdokumentovaným účinkem ERAS na snížení perioperačního stresu lze očekávat, že přínos ve smyslu snížení perioperační morbidity bude zvláště patrný u těchto skupin pacientů.

## LITERATURA

- Satinský I, Hrubý M, Šrámková P, et al. Praktické klinické doporučení pro perioperační péči v bariatrické chirurgii 2023. *Rozh Chir.* 2023;102:283-297. doi:10.33699/PIS2023.102.7.283-297.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. IFSO Worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. *Obes Surg.* 2018;28(12):3783-3794. doi:10.1007/s11696-018-3450-2.
- Parisi A, Desiderio J, Ciocchi R, Trastulli S. Enhanced recovery after surgery (ERAS): a systematic review of randomised controlled trials (RCTs) in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020;30(12):5071-5085. doi: 10.1007/s11696-020-05000-6.
- Geubbels N, Evren I, Acherman YIZ, et al. Randomized clinical trial of an enhanced recovery after surgery programme versus conventional care in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *BJs Open.* 2019;3(3):274-281. doi:10.1002/bjs5.50143.
- Thorell A, MacCormick AD, Awad S, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surg.* 2016;40(9):2065-2083. doi:10.1007/s00268-016-3492-3.
- Stenberg E, Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhances Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg.* 2022; 46(4): 729-751. doi:10.1007/s00268-021-06394-9
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj39493.6468.AE.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-998. doi:10.1136/bmj.39490.511019.BE.
- German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) – Standing Guidelines Commission. AWMF guideline manual and rules for guideline development. 1st ed. 2012 English version: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>
- Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology, the obesity society, american society for metabolic & bariatric surgery, obesity medicine association, and american society of anesthesiologists - executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25(12):1346-1359. doi: 10.4158/GL-2019-0406.
- NIH conference (1991) Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 115(12):956-961 [PubMed]
- NICE. Obesity: identification, assessment and management. Published 2014. Accessed at [www.nice.org.uk/guidance/cg189](http://www.nice.org.uk/guidance/cg189) on May 11, 2021
- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-877. doi: 10.2337/dc16-0236.
- Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 18(12):1345-1356. doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013.
- Šrámková P, Fried M. Antiobezitika před bariatrickou operací a po ní – jak je využít co nejlépe. *Čas. Lék. Čes.* 2022(3-4);161:107-113
- Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation before major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2019;43(7):1661-1668. doi: 10.1007/s00268-019-04950-y.
- Singh PP, Srinivasa S, Lemanu DP, McCormick AD, Hill AG. Statins in abdominal surgery: a systematic review. *J Am Coll Surg.* 2012;214(3):356-366. doi:10.1016/j.jamcolls.2021.11.008.
- Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(4):389-398. doi:10.1177/0148607112445580.
- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131(2):411-448. doi:10.1213/ANE.0000000000004833.
- Bamgbade OA, Oluwole O, Khaw RR. Perioperative antiemetic therapy for fast-track laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018;28(5):1296-1301. doi:10.1007/s11695-017-3009-7.
- Reiterer C, Kabon B, Zotti O, Obradovic M, Kurz A, Fleischmann E. Effect of goal-directed crystalloid- versus colloid-based fluid strategy on tissue oxygen tension: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):768-776. doi:10.1016/j.bja.2019.08.027.
- Gero D, Raptis DA, Vleeschouwers W, et al. Defining global benchmarks in bariatric surgery: a retrospective multicenter analysis of minimally invasive roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2019;270(5):859-867. doi:10.1097/SLA.00000000000003512.
- Zevin B, Aggarwal R, Grantcharov TP. Volume-outcome association in bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;256(1):60-71. doi:10.1097/SLA.0b013e3182554c68.
- Doumouras AG, Maeda A, Jackson TD. The role of routine abdominal drainage after bariatric surgery: a metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(12):1997-2003. doi:10.1016/j.soard.2017.08.019.
- Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):Cd005258. doi:10.1002/14651858.CD005258.pub3.
- Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American society for metabolic and bariatric surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(5):727-741. doi:10.1016/j.soard.2016.12.018.
- O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, et al. British obesity and metabolic surgery society guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13087. doi:10.1111/obr.13087.
- Ying VW, Kim SH, Khan KJ, et al. Prophylactic PPI help reduce marginal ulcers after gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Surg Endosc.* 2015;29(5):1018-1023. doi:10.1007/s00464-014-3794-1.
- Haal S, Gurman MSS, Boerlage TCC, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(12):993-1001. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00301-0.
- Tian YL, Cao SG, Liu XD, et al. Short- and long-term outcomes associated with enhanced recovery after surgery protocol vs conventional management in patients undergoing laparoscopic gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2020;26(37):5646-5660. doi:10.3748/wjg.v26.i37.5646.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y.

# Krvácivé stavy – přehled pro klinickou praxi

Monika Bradáčová, Antonín Hluší

Hemato-onkologická klinika FNOL a LF UP v Olomouci

Krvácivé stavy představují situace, které se klinicky projevují krvácením nebo jeho zvýšeným rizikem. Důvodů je celá řada. Vedle anatomických příčin patří mezi hlavní důvody hemoragie porucha hemostázy. Z klinického pohledu jde o situace, kdy je krvácení neúměrné vyvolávajícímu podnětu nebo vzniká spontánně, mohou se také projevovat obtížně stavitelným nebo protrahovaným krvácením po operaci nebo poranění. Podkladem je narušení rovnováhy v důsledku kvantitativní či kvalitativní poruchy některého z hemostatických mechanismů, příčiny se mohou i kombinovat. Cílem příspěvku je poskytnout, ve vymezeném rozsahu, přehled těchto stavů se zdůrazněním aspektů využitelných v běžné klinické praxi.

**Klíčová slova:** krvácení, hemostáza, trombocytopenie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, imunitní trombocytopenie, von Willebrandova choroba, hemofilie, trombotická trombocytopenická purpura.

## Bleeding disorders – overview for clinical practice

bleeding disorders are situations manifested clinically by bleeding or an increased risk of bleeding caused by various reasons. In addition to anatomical causes, the main reasons for haemorrhage include impaired haemostasis. From the clinical point of view these are clinical situations in which bleeding is inadequate to inducing stimulus or begins spontaneously and may manifested itself as difficult-to-stop bleeding or prolonged bleeding after operation or after injury. The basis is disturbance of balance due to a quantitative or qualitative disturbance of one of the hemostatic mechanisms, the causes can be combined. The aim of this article is to provide an overview of these conditions in defined scope, highlighting aspects useful in routine clinical practice.

**Key words:** bleeding, disseminated intravascular coagulopathy, haemophilia, haemostasis, immune thrombocytopenia, thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura, von Willebrand disease.

## Úvod

Hemostáza představuje hlavní homeostatický mechanismus zajišťující udržení integrity vnitřního prostředí. Za fyziologických podmínek je v systému krevního srážení udržována rovnováha (zahrnuje normální funkce stěny cévní, trombocytů, koagulačního a fibrinolytického systému), která zajišťuje fluiditu krve v intaktním cévním řečišti. V případě poškození cévy je aktivován hemostatický systém, který v průběhu několika fází vede k vytvoření trombu v místě poškozené stěny cévní a s odstupem k odstranění krevní sráženiny a zprůchodnění cirkulace.

Jednotlivé fáze hemostatického systému na sebe vzájemně navazují. Primární hemostáza zahrnuje proces adheze, aktivace a agregace trombocytů, plazmatický koagulační systém vede k tvorbě fibrinových vláken, fibrinolytický systém zajišťuje rozpuštění vzniklého trombu a obnovení cirkulace. Krvácivé stavy lze dle příčiny rozdělit do 4 skupin

(Tab. 1). V některých klinických situacích se mohou příčiny vzájemně kombinovat (1, 2).

## Laboratorní vyšetření hemostatického systému

K posouzení funkce hemostázy je k dispozici široká škála testů, které postihují funkci jednotlivých fází celého systému nebo jeho podsložek, specifické testy stanoví hladiny či funkce koagulačních bílkovin. Přehled hlavních testů a dif. dg. patologie uvádí tabulka 2. Specializované koagulační laboratoře mají v nabídce desítky testů, zahrnující i stanovení hladin léčiv. Vedle klasických koagulačních testů jsou k dispozici i globální testy jako tromboelastografie (TEG) či rotační trombelastometrie (ROTEM) využívané jako POCT testy, které jsou využívány hlavně na jednotkách JIP a jsou schopny rychle podat informaci o funkci destičkového, koagulačního a fibrinolytického systému. Vedle uvedených testů lze vrozené poruchy hemostázy diagnostikovat i geneticky (3).

**Tab. 1.** Základní dělení krvácivých stavů

<b>destičkové příčiny</b> (primární hemostáza)	trombocytopenie (vrozené/získané) trombocytopenie (vrozené/získané)
<b>porucha plazmatické složky</b> (koagulopatie)	vrozené deficity koagulačních faktorů získané deficity koagulačních faktorů
<b>poruchy cévní stěny</b> (vaskulopatie)	vrozené, získané
<b>primární fibrinolýza</b>	
<b>kombinované poruchy</b>	

## Krvácení z destičkových příčin

Ke krvácení může docházet při sníženém počtu trombocytů nebo jejich defektní funkci – trombocytopenii nebo trombocytopatii. Stran počtu Tr může být významný pokles pod  $100 \times 10^9/l$ . Z klinického pohledu lze trombocytopenie dělit na těžkou, středně těžkou a lehkou (hranice Tr < 20 a > 50 tis.). V případě přítomnosti krvácení u lehké a středně těžké formy je třeba pátrat i po jiných příčinách krvácení (medikace, anatomický zdroj, komorbidita, souběžná koagulopatie)

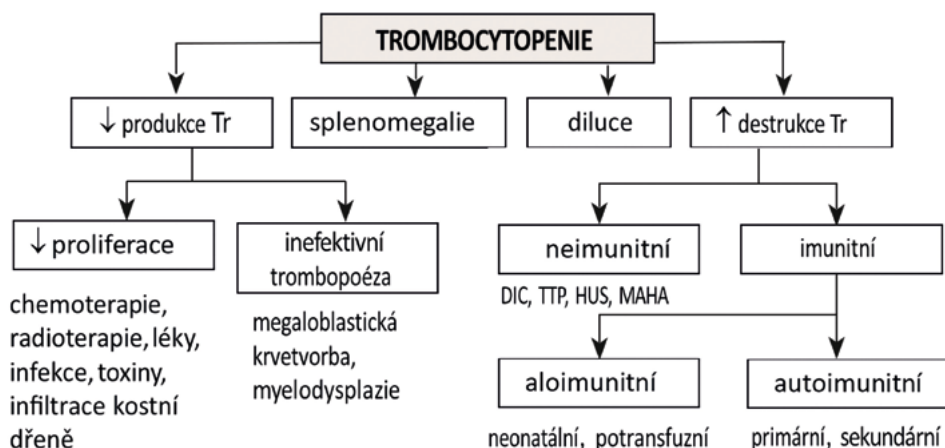
u těžké trombocytopenie může docházet ke krvácení spontánně. Krvácení z destičkových příčin se typicky projevuje kožně-slizničním typem hemoragie – petechie, ekchymózy, sufuze, hematomy, epistaxe, krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (meléna, enteroragie, hemateméza), hematurie, krvácení gynekologická. Manifestace závisí na tíži trombocytopenie a na přidružených chorobách. Velká část pacientů s lehkou a středně těžkou trombocytopenií je asymptomatická.

Zjednodušené schéma etiologie získané trombocytopenie shrnuje obrázek 1. V případě laboratorního nálezu trombocytopenie je nutné v krevním nátěru vyloučit přítomnost shluků Tr, tzv. pseudotrombocytopenii (krevní analyzátor shluk nerozezná, vydá falešně nízký výsledek). Samostatnou skupinu onemocnění představují trombocytické mikroangiopatie (TMA), kde trombocytopenie tvoří pouze část laboratorního a klinického nálezu. Vroené trombocytopenie nebo trombocytopenie jsou vzácné. Vybrané krvácivé stavy z destičkových příčin jsou rozvedeny níže.

**Tab. 2.** Přehled hlavních laboratorních hemostatických testů

<b>Vyšetření primární hemostázy</b>	
<b>počet trombocytů</b> (Tr), krevní obraz	trombocytopenie
<b>funkční vyšetření Tr (agregace, PFA 100)</b>	trombocytopenie, trombocytopenie
<b>doba krvácení</b> (vyšetření nespolehlivé)	trombocytopenie, trombocytopenie, vaskulopatie
<b>von Willebrandův faktor</b> (aktivita, antigen)	von Willebrandova choroba nebo syndrom
<b>imunofenotypizace trombocytů</b>	trombocytopenie
<b>Rumpelův-Leedův test</b>	vaskulopatie, trombocytopenie
<b>Vyšetření plazmatického koagulačního systému</b>	
<b>aPTT</b> (aktivovaný tromboplastinový čas)	deficit faktorů vnitřního systému (FVIII, FIX, FXI, FXII), heparin, DIC, lupus antikoagulans
<b>PT</b> (protrombinový čas, Quickův)	defekty FVII, FV, FX, FII, deficit vit. K, léčba kumariny, hepatopatie, DIC
<b>fibrinogen</b>	konzumpce (DIC), hyperfibrinolýza (vč. FL léčby), vroené defekty, reaktivní zvýšení
<b>TT</b> (trombinový čas)	citlivý k heparinu, inhibitory trombinu, FDP, defekty fibrinogenu
<b>RT</b> (reptilázový čas)	podobně jako TT, není ale ovlivněn heparinem
<b>AT</b> (antitrombin)	konzumpce (DIC), hepatopatie, nefrotický syndrom, vroené defekty
<b>aktivita koagulačních faktorů</b> (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, PK, HMWK)	izolované nebo kombinované deficity, vroené stavy, poruchy syntézy, konzumpce, ztráty
<b>vyšetření faktoru XIII</b>	hepatopatie, malignity, leukemie, vroené defekt, septické stavy, DIC, operace
<b>von Willebrandův faktor</b> (aktivita, antigen)	von Willebrandova choroba nebo syndrom
<b>lupus antikoagulans</b>	získaný nespecifický inhibitor (prodlužuje aPTT, většinou není krvácení, trombofilní stav)
<b>směsné testy</b>	odliší deficit faktorů od nespecifického inhibitoru
<b>specifický inhibitor</b> (kvantitativní stanovení)	vzácné krvácivé stavy (získaná hemofilie)
<b>specifické testy</b> při antikoagulační léčbě (LMWH, přímá antikoagulancia)	stanovení aktivity anti-Xa při léčbě LMWH, hladiny přímých antikoagulantů
<b>Vyšetření fibrinolytického systému</b>	
<b>D-dimery</b> (DD)	aktivace fibrinolýzy, štěpení fibrinu, nespecifické, DIC, tromboembolická nemoc, pooperačně, gravidita
<b>fibrin degradační produkty</b> (FDP)	štěpení fibrinogenu, podobně jako u DD
<b>euglobulinová fibrinolýza</b>	primární fibrinolýza, FL léčba, DIC, cirhóza
<b><math>\alpha</math>-2 antiplazmin</b>	FL léčba, hepatopatie, DIC, vroené deficity
<b>Globální hemostatické testy</b>	
<b>trombelastografie/trombelastometrie</b> (ROTEM)	bed-side test, screeningový, zachytí závažnější poruchy Tr, FBG, fibrinolýzy, přítomnost heparinu
<b>trombin generační test</b>	využití ve specifických situacích

Tr – trombocyt; DIC – disseminovaná intravaskulární koagulopatie; FDP – fibrin degradační produkty; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; FL – fibrinolytický; Fbg – fibrinogen; LMWH – nízkomolekulární heparin; DD – D-dimery

**Obr. 1.** Rozdělení trombocytopenií dle etiologie a dif. dg. příklady

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, MAHA – mikroangiopatická hemolytická anemie

## Trombocytopenie získané

### Imunitní trombocytopenie (ITP)

**Charakteristika:** k přechodné nebo trvalé trombocytopenii ( $Tr < 100 \times 10^9/l$ ) dochází v důsledku zvýšené destrukce trombocytů v monocytomakrofágovém systému, častá je souběžná alterace trombopoézy v kostní dřeni. Pro dětský věk je charakteristická akutní forma rozvíjející se typicky po předchozí infekci s navozením spontánní remise v 80 %. Pro ITP dospělých je typický chronický průběh s horší odpovědí na léčbu.

**Klasifikace:** forma primární (idiopatická), nebo sekundární. Nově diagnostikovaná, perzistentní ( $< 3$  měsíce od dg.), chronická ( $> 12$  měsíců), refrakterní onemocnění.

**Klinický obraz:** nemusí být vyjádřen, kožně-slizniční krvácivé projevy různé tíže, snadné krvácení po vnějších podnětech, další projevy u sekundární etiologie.

**Laboratorní nález:** izolovaná trombocytopenie, vyšší nebo neměřitelný střední objem Tr (MPV) manuální diferencál v normě, anemizace pouze v případech významných ztrát, dg. může podpořit nález antitrombocytárních protilátek (MAIPA), provedení širokého panelu testů v posouzení ev. sekundární etiologie (infekční či systémové onemocnění, malignita), známky autoimunitní hemolytické anémie u Evansova syndromu (AIHA + ITP).

**Terapie:** v 1. linii kortikosteroidy (v případě kontraindikace vysokodávkované imunoglobuliny), ve 2. linii agonisté trombopoetického receptoru (rimplastim, eltrombopag, avatrombopag) nebo rituximab, v dalších liniích léčby jiná imunosupresiva (např. Azathioprin, Cyklosporin, Cyklofosfamid, Dapson, Mykofenolát-mofetil, Vinca alkaloidy) nebo splenektomie (4, 5).

### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

**Charakteristika:** vzácné, život ohrožující onemocnění patřící mezi trombotické mikroangiopatie charakterizované „pentádou“ příznaků: mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie, teploty, neurologické příznaky, porucha renálních funkcí. Všechny příznaky nemusí být vyjádřeny. Příčinou onemocnění je deficit enzymu metaloproteázy

ADAMTS 13, která za fyziologických okolností štěpí vysokomolekulární formy vWF. Deficit je většinou získaný (imunitně podmíněný), vrozené formy jsou vzácné.

**Klasifikace:** akutní, chronická, intermitentně relabující, familiární; podle etiologie primární, nebo sekundární (včetně polékových).

**Klinický obraz:** může být velmi pestrý i dramatický, odpovídající výše uvedené pentádě. Neurologické postižení může zahrnovat kvantitativní i kvalitativní poruchy vědomí, trombocytopenie je často těžká, destičkové krvácivé projevy, projevy anemického syndromu, ikterus.

**Laboratorní nález:** neimunitní hemolytická mikroangiopatická anémie z intravaskulárního rozpadu erytrocytů (snížení Hb, retikulytáza, typický nález schistocytů, zvýšení LDH, elevace nepřímého Bili a volného Hb plazmy, snížení haptoglobinu), negativní přímý antiglobulinový test, trombocytopenie, známky renálního selhávání – snížená glomerulární filtrace provázená zvýšením urey, kreatininu, proteinurie). Výrazně snížená aktivita metaloproteázy ADAMTS13 ( $< 10\%$ ). U imunitních forem nález autoprotilátek proti ADAMTS13, u familiárních forem identifikace mutace v příslušném genu. Koagulační nález většinou v mezích normy.

**Terapie:** základem je provedení výměnné plazmaferézy (1–1,5násobek objemu), kortikoidy, rituximab, ev. v úvodu kombinace plazmaferézy s caplacizumabem (inhibice agregace Tr a intravaskulární trombotizace) (6).

### Heparinem indukovaná trombocytopenie

**Charakteristika:** vzácný, život ohrožující syndrom charakterizovaný trombocytopenií a možnými trombotickými komplikacemi vzniklý v důsledku podávání heparinu. Dříve označována jako HIT II. typu. Trombocytopenie se vyskytuje nejčastěji mezi 7.–15. dnem od zahájení léčby heparinem. Trombotické komplikace se vyskytují asi u 20 % případů v arteriálním i žilním systému (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, končetinové ischemie).

**Klinický obraz:** může jít pouze o laboratorní nález, projevy žilní či arteriální trombotické komplikace vč. kritické končetinové ischemie, destičkové krvácivé projevy.

**Laboratorní nález:** trombocytopenie různé tíže (pokles na 50 % původních hodnot před léčbou heparinem), pozitivní speciální funkční

nebo sérologické testy stanovující přítomnost komplexu HPF4 (heparin-destičkový faktor 4).

**Terapie:** vysazení heparinu, v případě prokázané trombózy, anti-koagulace inhibitory trombinu (argatroban, lepirudin), při nedostupnosti zvážení foundaparinuxu jako alternativy, u části pacientů postačí monitorace stavu (7).

### Další získané trombocytopenie

Diferenciální diagnostika trombocytopenie je široká. Další častější příčiny získaných trombocytopenií uvádíme heslovitě.

**Alkoholismus** – většinou trombocytopenie lehká až středně těžká.

**Antifosfolipidový syndrom** – občasný nálezn trombocytopenie.

**Diluční trombocytopenie** – při masivním podávání transfuzí.

**Hemolýza** – trombocytopenie provázející hemolytické anémie.

**Hypotermie**

**Konzumpční trombocytopenie** – v rámci DIC, syndrom Kassabachův-Merittové.

**Megakaryocytární hypoplazie** – při postižení megakaryopoézy myelosupresí, toxiny, zářením, imunologickými mechanismy.

**Neonatální aloimunitní trombocytopenie** – v důsledku působení matčiny aloprotilátke.

**Parainfekční trombocytopenie** – různé patogenetické mechanismy.

**Polékové trombocytopenie** – různé patogenetické mechanismy, široká paleta léčiv.

**Potransfuzní purpura** – 5–10 dnů po transfuzi, těžká forma je vzácná.

**Splenomegalie (hypersplenismus)** – trombocytopenie v důsledku abnormální redistribuce a zvýšené sekvestrace destiček, lehký nebo středně těžký stupeň, nezdíka spolu s cytopenií v ostatních řadách.

**Trombotické mikroangiopatie** – vedle typické intravaskulární hemolýzy bývá přítomen různý stupeň trombocytopenie, přítomna u hemolyticko-uremického syndromu, atypického hemolyticko-uremického syndromu, HELLP syndromu, sekundární MAHA (9).

### Trombocytopenie vrozené

Velmi vzácné trombocytopenie způsobené vrozenou poruchou megakaryopoézy. Často je současně přítomna trombocytopenie, poruchy imunity či morfologické abnormality. Vrozená trombocytopenie bývá součástí řady syndromů (např. Wiskottův-Aldrichův, Bernardův-Soulierův, Chediakův-Higashiho, Heřmanského-Pudlákův, syndrom šedých destiček) (10, 11).

### Trombocytopenie získané

Vyskytují se u některých chorob a stavů, cíleně je navozena **antiagregační terapií** (inhibitory cyklooxygenázy, thienopyridiny, inhibitory GP IIb/IIIa, inhibitory fosfodiesterázy) nebo je jako **poléková trombocytopenie** navozena řadou léků (např. nesteroidní antiflogistika, prostaglandiny, peniciliny, náhradní roztoky plazmy, tricyklická antidepresiva aj.). Na možnost trombocytopenie je třeba pomýšlet u **myeloproliferativních chorob včetně trombocytemií, při renálním selhání – uremii, myelodysplastickém syndromu, paraproteinemii (mnohočetný myelom a Waldenströмова makroglobulinemie),**

**při jaterním selhání, leukemiích a při lymfoproliferativních onemocněních** (2).

### Trombocytopenie vrozené

Skupina vzácných krvácivých chorob s vrozenou poruchou funkce destiček, charakteristickým prodloužením doby krvácivosti při normálním nebo lehce sníženém počtu trombocytů. Funkčnost trombocytů může být postižena na úrovni adhezivní, agregabilní, sekretorických funkcí i prokoagulační aktivity trombocytů, často jsou spojené s trombocytopenií. Jako příklad lze uvést **Bernardův-Soulierův syndrom**, s poruchou adheze trombocytů, trombocytopenií a typickými makrotrombocyty v krevním nátěru nebo **Glanzmannovu trombastenii** s poruchou agregace trombocytů. Porucha primární hemostázy (adheze a agregace trombocytů) je přítomna i u von Willebrandovy choroby, pro kterou je typický defekt koagulačního faktoru. Onemocnění je nomenklaturně řazeno ke koagulopatiím (2).

### Krvácení z poruch plazmatické složky – koagulopatie

Zahrnují širokou skupinu vrozených či získaných stavů podmíněných izolovaným nebo kombinovaným deficitem koagulačních faktorů. Další poruchy mohou být způsobené defektem jejich funkce. Krvácivé projevy mohou být velmi pestré včetně svalově-kloubního hemofilického typu krvácení nebo neúměrného krvácení po poranění či invazivních výkonech. Péče o pacienty s vrozenými poruchami krevní srážlivosti je směřována do specializovaných center.

### Koagulopatie vrozené

#### Hemofilie

**Charakteristika:** krvácivé onemocnění způsobené deficitem koagulačního faktoru VIII nebo XI. Dědičnost je recesivní X-vázaná. Postihuje převážně muže, u žen – přenašeček je symptomatologie vzácná.

**Klasifikace:** hemofilie typu A (deficit FVIII), hemofilie typu B (deficit FIX), těžký stupeň hladina FVIII/IX < 1 %, středně těžký stupeň – FVIII/IX 1–5 %, lehký stupeň FVIII/IX 5–40 %.

**Klinický obraz:** odpovídá tíži hemofilie dané snížením aktivity faktoru. U těžké hemofilie se projevuje již v raném dětství. Typické je kloubní a svalové krvácení, neúměrné až nestavitelné krvácení po traumatech a invazivních zákrocích. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolena, lokty, hlezna. Spontánní krvácení je u těžších forem běžné. Recidivující kloubní krvácení vede postupně k chronickým muskuloskeletálním komplikacím: chronické artopatii a svalovým kontrakturám, které mohou vyústit do invalidity. V dnešní době při správně vedené terapii jsou spontánní krvácení málo častá. Vedle kloubně-svalového krvácení mohou být postiženy všechny systémy vč. CNS, GIT. Hematurie není vzácná. Obávané lokality z krvácení jsou m. iliopsoas, retroperitoneum či krvácení v okolí nervu vedoucí ke kompartment syndromu.

**Laboratorní nálezn:** prodloužení aPTT (PT a TT jsou v normě), snížené hladiny faktoru VIII nebo IX. V průběhu léčby je třeba sledovat ev. vznik specifického inhibitoru. DNA analýza genů prokáže specifickou změnu (stanovení přenašečství či prenatální diagnostiky).

**Terapie:** Základem je stále intravenózní substituční terapie. V praxi jsou nejvíce používány rekombinantní faktory s prodlouženým účinkem, (poločas 1,5–5× delší než u standardních přípravků, delší u hemofilie B). To usnadňuje aplikaci a zvyšuje compliance i kvalitu života pacienta. U těžkých hemofiliků je standardem profylaktická terapie, u méně závažných forem je používán režim on-demand podání (aplikace faktoru ihned při krvácení). Léčbu významných krvácení vede hematolog, který na základě typu krvácení, tíže hemofilie a hmotnosti pacienta určí dávkování substituční léčby a její délku. Moderní možností léčby je nefaktorová terapie využívající podkožně podávanou bispecifickou protilátku emicizumab, která nahrazuje roli FVIII přemostěním jeho hemostatické funkce (Obr. 2). To vede k úpravě hemostázy na úroveň adekvátní hladině FVIII 10–15 %. Tento způsob profylaktické léčby je dnes standardně dostupný. Z dalších modalit lze krátkodobě u lehké hemofilie dosáhnout zvýšení hladiny FVIII desmopresinem, jako podpůrný postup se používají antifibrinolytika (12).

### Von Willebrandova choroba

**Charakteristika:** nejčastější vrozená porucha srážlivosti krve způsobená kvalitativním či kvantitativním defektem von Willenbrandova faktoru (vWF). Onemocnění má rysy koagulopatie i trombocytopenie.

**Klasifikace:** typ I – partiální kvantitativní defekt vWF, typ II – kvalitativní defekt vWF (zahrnuje 4 subtypy odrážející interakci mezi vWF trombocyty a FVIII), typ III – těžký defekt vWF provázený i výrazným poklesem hladiny FVIII

**Klinický obraz:** především slizniční krácení (epistaxe, menorigie, krvácení z dásní), časté jsou kožní hematomy, zvýšené krvácení po poraněních a operacích (vč. zubních extrakcí), u typu III svalově kloubní hemofilický typ krvácení.

**Laboratorní nález:** screeningové vyšetření: hraniční až prodloužené aPTT, může být přítomna trombocytopenie, abnormality při vyšetření destičkových funkcí (agregometrie, PFA-100), specifické vyšetření: snížená hladina vWF-Ag, snížená funkční aktivita vWF (např. test ristocetinu kofaktoru), snížená hladina FVIII, speciální elektroforéza vWF.

**Terapie:** plazmatickou hladinu vWF lze zvýšit uvolněním endogenního vWF nebo substitucí exogenního vWF. K uvolnění endogenního

faktoru dochází po podání DDAVP (desmopresin), využívá se pro krátkodobé zvýšení hladiny vWF (menší výkony nebo krvácení), zvláště u typu I. Jako zdroje exogenního faktoru jsou používány intravenózní plazmatické koncentráty obsahující vWF a FVIII. Jako podpůrná terapie u krvácení z dutiny ústní, po zubních extrakcích či menorrhagiích jsou používána antifibrinolytika, u žen i hormonální terapie (13, 14).

### Deficity dalších koagulačních faktorů

Velmi vzácné stavy podmíněné izolovaným nebo kombinovaným deficitem některého z koagulačních faktorů: fibrinogen, protrombin, faktory V, VII, X, XI, XIII. Klinický obraz může být pestrý, u některých deficitů přímo nekoreluje s hladinou faktoru. Nejčastějšími projevy jsou: kožní a slizniční krvácení, menorigie u žen, krvácení po operacích a traumatech, u novorozenců může nastat intrakraniální krvácení. Deficit koagulačního faktoru je stanoven na základě abnormit v základních testech nebo v hladině fibrinogenu (2).

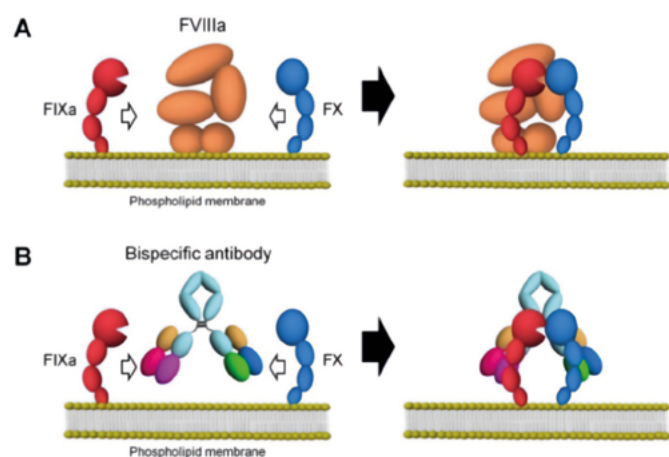
### Koagulopatie získané

Tvoří heterogenní skupinu stavů, obvykle doprovázejí jiná onemocnění a jsou výsledkem většinou kombinovaného deficitu faktorů.

**Nedostatek vitamínu K** vedoucí k porušené syntéze koagulačních faktorů II, FVII, IX, X se projevuje koagulopatií s prodloužením protrombinového času, podobný je obraz při **jaterních onemocněních**, koagulopatie multifaktoriální etiologie nacházíme při **maligních chorobách, sepsi, paraproteinemii** či **renální insuficienci**. Do této skupiny patří i cílené navození hypokoagulace při **antikoagulační terapii** (kumaríny, heparin, přímá antikoagulancia).

K získaným koagulopatiím patří též vznik specifických inhibitorů koagulačních faktorů, např. **získaná hemofilie A**, jejímž podkladem je vznik autoprotiilátek proti faktoru VIII (idiopaticky nebo sekundárně u malignit, autoimunit, v graviditě, polékové). Onemocnění se projevuje laboratorně významným prodloužením aPTT, klinicky většinou přítomností rozsáhlých krvácivých projevů (Obr. 3). **Získaný von Willebrandův syndrom** vzniká v důsledku snížené syntézy, proteolýzy, zvýšené spotřeby či vyvázání vWF. Může provázet autoimunitní onemocnění, myeloproliferace, lymfoproliferace či aortální stenózu (15).

**Obr. 2.** Schéma účinku emicizumabu



**Obr. 3.** Rozsáhlé krvácení u pacienta se získanou hemofilií A



## Kombinované poruchy

### Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

**Charakteristika:** získaný syndrom podmíněný systémovou aktivací hemostázy, která z různých příčin ztratila lokalizovaný charakter. Tvorba fibrinových depozit vede k orgánové mikrotrombotizaci. Výsledkem je poškození kapilárního řečiště s orgánovou dysfunkcí, konsumpce hemostatických faktorů, inhibitorů a trombocytů. Proces je dynamický, závislý na typu a intenzitě vyvolávajícího faktoru a stavu kompenzačních mechanismů. Po jejich vyčerpání dochází u pacienta až k život ohrožujícímu krvácení. Stav s vysokým rizikem a možné příčiny uvádíme v tabulce 3.

**Klasifikace:** akutní forma, chronická forma (low-grade), latentní DIC (non-overt), manifestní/dekompenzovaná DIC (overt)

**Klinický obraz:** různorodý, závislý od fáze DIC, velmi často překryt vyvolávajícím stavem. Iničiální fáze se nemusí projevit. Méně často pozorujeme projevy s orgánovou dysfunkcí při mikrotrombotizaci. Krvácivé projevy pozorované u dekompenzované DIC mohou být pestré a nezářka závažné (Tab. 4).

**Laboratorní nále:** závislý na pokročilosti procesu. V kompenzovaném stadiu základní testy v normě, zvýšení D-dimerů/FDP, pokles antitrombinu. V dekompenzovaném stadiu prodloužení až neměřitelné hodnoty aPTT, PT, TT, pokles fibrinogenu, trombocytopenie, výrazná elevace D-dimerů a FDP, významné snížení hladiny antitrombinu, nále schistocytů (Obr. 4).

**Terapie:** snaha o odstranění vyvolávající příčiny, zajištění vitálních funkcí, terapie zaměřená na podporu hemostázy. V krvácivém stadiu – čerstvě zmražená plazma, substituce fibrinogenu, transfuze trombocytů a červených krvinek, v některých situacích deriváty protrombinového komplexu. U trombotických komplikací antikoagulace (heparin, příp. antitrombin (16).

### Krvácení z cévních příčin – vaskulopatie

Krvácení nezářka provází vrozené či získané defekty pojivové tkáně tvořící cévní stěnu. Pro hereditární hemoragickou teleangiektazii (**Morbus Rendu-Osler-Weber**) jsou charakteristické mnohočetné mukokutánní a kožní teleangiektazie. Recidivující krvácení z těchto lokalit

**Tab. 3.** Přehled stavů s vysokým rizikem rozvoje DIC

Sepse, septické stavy (zvl. G-sepse)
Porodnické komplikace: abrupce placenty, embolie plodovou vodou, septický abort, eklampsie, HELLP syndrom
Imunologické/toxické reakce – transfuzní reakce, hadí jed, rejekce transplantátu, hemolýza
Tkáňová destrukce – nekrózy, popáleniny, traumata, pankreatitis, crush
Mimotělní oběh
Maligní onemocnění
Autoimunity
Jaterní onemocnění

**Tab. 4.** Možné klinické projevy DIC

Orgán	Ischemická	Hemorragická
Kůže	gangréna, akirální cyanóza, purpura fulminans	krvácení ze vpichů, petechie, ekchymózy, hematomy
CNS	delirium, kóma, infarkt	intrakraniální krvácení
Ledviny	oligurie, azotemie, kortikální nekróza	hematurie
Kardiovaskulární systém	kardiální dysfunkce	
Plíce	dyspnoe, hypoxie, infarkt	hemateméza
GIT	ulcerace, infarkt	masivní krvácení, meléna, enteroragie
Endokrinní systém	adrenální infarkt	

(epistaxe, horní GIT) často vede k významné anemizaci. Při onemocnění může docházet k rozvoji AV malformací (CNS, plíce, játra) spojených s rozvojem život ohrožujícího krvácení. Získaná vaskulopatie s krvácivými projevy může provázet autoimunitní vaskulitidy, vyskytuje se v rámci **Henoch-Schönleiny purpury**. Benigní je purpura simplex (17, 18).

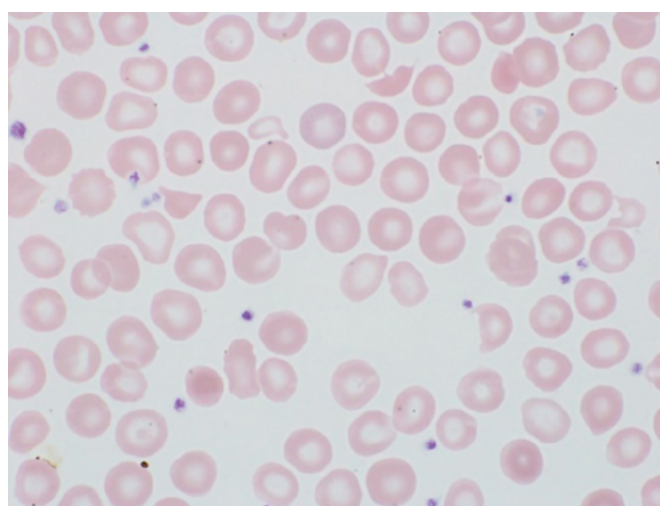
### Primární fibrinolýza

Hemoragická diatéza může být v některých případech podmíněna primárně zvýšenou aktivitou fibrinolytického systému, většinou k ní dochází ale sekundárně (DIC, sepse, polytraumata). Primární fibrinolýza se vyskytuje u vzácných vrozených poruch (např. deficit  $\alpha$ 2-antiplasminu) nebo u některých získaných stavů – akutní promyelocytární leukemie, jaterní cirhózy, po transplantaci jater, může se vyskytnout po porodu, vzácně po traumatech, urologických či gynekologických operacích, polékově. Obraz krvácivých projevů bývá variabilní – od lehkých po závažné hemoragie. V laboratorním nálezu se projevuje hypofibrinogenemií, elevací FDP, D-dimery nejsou významně zvýšeny, další speciální testy ordinuje hematolog. V léčbě se používají antifibrinolytika, substituce fibrinogenem, případně čerstvě zmraženou plazmou (19, 20).

### Závěr

Uvedený přehled postihuje širokou problematiku krvácivých stavů pouze rámcově, bez prostoru pro detailnější a kompletní informace. Základem správné diagnostiky je syntéza anamnestických a klinických údajů spolu s vyhodnocením výsledků vhodně zvolených laboratorních testů. Konzultace hematologa může být užitečná v každé fázi diagnostického i léčebného procesu, u řady stavů je role specialisty-hematologa stěžejní.

**Obr. 4.** Schistocytů



Obrázek publikován s laskavým svolením Mgr. Jarmily Juráňové

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou. **Financování:** Podpořeno grantovým projektem IGA\_LF\_2023\_005. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515.
2. Salaj P. Congenital and acquired bleeding disorders. *Vnitr Lek.* 2018;64(5):547-58.
3. Hrachovinová I. Diagnostic strategies in disorders of hemostasis. *Vnitr Lek.* 2018;64(5):537-44.
4. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019;3(22):3780-817.
5. Kozak T, Cermak J, Cerna O, et al. Doporučení České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie dospělých. *Transfuzie Hematol. Dnes.* 2023; 29(1):68-77.
6. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med.* 2021;10(3):536.
7. Nicolas D, Nicolas S, Hodgens A, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-07-10]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/>>
8. Jinna S, Khandhar PB. Thrombocytopenia. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-10-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542208/>>
9. Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, et al. Chediak-Higashi Syndrome. University of Washington, Seattle; 1993. [cit 2023-10-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>>
10. Bain BJ, Bhavnani M. Gray platelet syndrome. *Am J Hematol.* 2011;86(12):1027-1027.
11. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. Int StatPearls Publishing; 2023 [cit 2023-04-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>>
12. Sabih A, Babiker HM. Von Willebrand Disease. Int StatPearls Publishing; 2023 [cit 2023-04-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459222/>>
13. Weyand AC, Flood VH. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(6):1085-101.
14. Menegatti M, Biguzzi E, Peyvandi F. Management of rare acquired bleeding disorders. *Hematology.* 2019;2019(1):80-7.
15. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(9\_suppl):8S-28S.
16. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al. Osler-Weber-Rendu Disease. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-04-24]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>>
17. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-6.
18. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews.* 2015;29(1):17-24.
19. May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(6):1197-217.

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzdáváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



Při on-line vzdávání jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**



Máme podcastový kanál  
**Hovory o medicíně**



Nevěnujeme se jen práci.  
V Solenu se narodilo **45 dětí**



Vydali jsme  
**16 523 článků**

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

**25** let s vámi  
SOLEN MEDICAL EDUCATION

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

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

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

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

**Předplatné v ČR:**

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 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:**

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



# Kalendář vzdělávacích akcí 2024



## SOLEN MEDICAL EDUCATION

DATUM	AKCE	MÍSTO KONÁNÍ
<b>LEDEN 2024</b>		
31. 1.	2. kongres diabetologie pro praxi v Olomouci	Central Park Flora, Olomouc
31. 1.–1. 2.	11. konference Neurologie pro praxi v Plzni	Parkhotel Congress Center Plzeň
<b>ÚNOR 2024</b>		
14. 2.	1. kongres diabetologie pro praxi v Plzni	Parkhotel Congress Center Plzeň
16.–17. 2.	10. kongres Pediatrie pro praxi v Ostravě	Clarion Congress Hotel Ostrava
16.–17. 2.	10. kongres Medicíny pro praxi v Ostravě – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel Ostrava
23.–24. 2.	3. kongres alergologie a klinické imunologie pro praxi	Clarion Congress Hotel Olomouc
<b>BŘEZEN 2024</b>		
1.–2. 3.	3. kongres Pediatrie pro praxi v Českých Budějovicích	Clarion Congress Hotel České Budějovice
1.–2. 3.	3. kongres Medicíny pro praxi v Českých Budějovicích – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel České Budějovice
14.–15. 3.	19. interní medicína pro praxi	Clarion Congress Hotel Olomouc
<b>DUBEN 2024</b>		
5.–6. 4.	XXXII. Šumperské dny alergologie a klinické imunologie	Hotel Dlouhé stráně
12.–13. 4.	32. moravský mezikrajový seminář pro pneumology / 10. beskydské pneumoonkologické dny	Hotel Soláň, Karolinka
18. 4.	16. konference Dermatologie pro praxi v Olomouci	Central Park Flora, Olomouc
18.–19. 4.	22. kongres Medicíny pro praxi – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel Olomouc
19.–20. 4.	18. kongres Praktického lékařství	Clarion Congress Hotel Olomouc
<b>KVĚTEN 2024</b>		
10.–11. 5.	23. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli	Smetanův dům, Litomyšl
17.–18. 5.	Kongres pediatriů a dětských sester / 40. dny praktické a nemocniční pediatrie	Clarion Congress Hotel Olomouc
20.–21. 5.	26. ročník Moravského urologického sympozia	Hotel Sepetná, Ostravice
24.–25. 5.	27. rožnovské alergo-imunologické dny	Hotel Relax, Rožnov pod Radhoštěm
24.–25. 5.	XII. konference funkčního vyšetření plic	Kongresové centrum + Interhotel Zlín
31. 5.–1. 6.	9. kongres Pediatrie pro praxi v Hradci Králové	Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové
31. 5.–1. 6.	9. kongres Medicíny pro praxi v Hradci Králové – kongres praktických lékařů	Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové
<b>ČERVEN 2024</b>		
6.–7. 6.	21. sympozium praktické neurologie	Hotel International, Brno
<b>ZÁŘÍ 2024</b>		
9.–10. 9.	5. Central European Endoscopic Ear Surgery Course	Teoretické ústavy FNOL, Olomouc
13.–14. 9.	16. valašsko-lašské neurologické sympozium	Hotel Soláň, Karolinka
22.–24. 9.	XLV. český radiologický kongres	Lékařská fakulta v Plzni
26.–28. 9.	VII. kongres ČPFS a XXXII. moravskoslezské pneumologické dny	Clarion Congress Hotel Ostrava
<b>ŘÍJEN 2024</b>		
3.–4. 10.	4. dny praktické neurologie	Clarion Congress Hotel Ústí nad Labem
9.–12. 10.	41. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů	Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové
18.–19. 10.	9. kongres Pediatrie pro praxi v Brně	Hotel International, Brno
18.–19. 10.	9. kongres Medicíny pro praxi v Brně – kongres praktických lékařů	Hotel International, Brno
24.–25. 10.	36. český a slovenský epileptologický sjezd	Central Park Flora Olomouc
24.–25. 10.	70. český a slovenský sjezd klinické neurofyzilogie	Central Park Flora Olomouc
<b>LISTOPAD 2024</b>		
1. 11.	2. kongres Farmacie pro praxi	O2 universum, Praha
1.–2. 11.	10. kongres Pediatrie pro praxi v Praze	O2 universum, Praha
1.–2. 11.	21. kongres Medicíny pro praxi v Praze – kongres praktických lékařů	O2 universum, Praha
7.–8. 11.	30. konference Duševní zdraví mládeže	Hotel Continental Brno
14.–16. 11.	18. vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny	Hotel Thermal Karlovy Vary
21.–22. 11.	21. konference Psychiatrie pro praxi	Clarion Congress Hotel Olomouc
27.–29. 11.	37. český a slovenský neurologický sjezd	Clarion Congress Hotel Ostrava
29.–30. 11.	11. kongres Pediatrie pro praxi v Plzni	Parkhotel Congress Center Plzeň
29.–30. 11.	10. kongres Medicíny pro praxi v Plzni – kongres praktických lékařů	Parkhotel Congress Center Plzeň

# Vnitřní lékařství

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