

Vnitřní lékařství

3

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



PŮVODNÍ PRÁCE

Mortalita u ischemické choroby dolních končetin

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Měli bychom se již dnes v klinické praxi zabývat lipoproteinem(a)?

Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy

Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů

Novinky v oblasti bakteriologického vyšetření krve

Léčba asymptomatické hypertenze za hospitalizace – méně bývá často mnohem více!

Léčba chorob s orgánovou dysfunkcí způsobenou „monoklonální gamapatií klinického významu“
(Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)

KAZUISTIKY

Echinokokóza – onemocnění imitující generalizovaný nádorový proces

CO JE NOVÉHO V...?

Novinky v kardiologii 2023

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



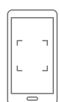
V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Obsah


 článek v e-verzi

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Mortalita u ischemické choroby dolních končetin

Mortality associated with peripheral artery disease of the legs

Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová - - - - - 145



Nepriaznivé pôrodnické a novorodenecké výsledky gravidít u vysoko rizikových žien s ochorením srdca

Adverse obstetric and neonatal outcomes of pregnancy in high-risk women with heart disease

Juraj Dubrava, Monika Kaldararova, Zuzana Niznanska, Miroslav Korběl

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Měli bychom se již dnes v klinické praxi zabývat lipoproteinem(a)?

Should we already deal with lipoprotein(a) in clinical practice?

Zuzana Vantová, Otto Mayer Jr - - - - - 152

Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy

When to use proton pump inhibitors

Štěpán Šembera, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí - - - - - 158

Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů

Biological and innovative therapies of inflammatory bowel disease

Petra Mináriková - - - - - 166

Novinky v oblasti bakteriologického vyšetření krve

Recent developments in blood bacteriological testing

Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Bogdanová, Milan Kolář - - - - - 174

Léčba asymptomatické hypertenze za hospitalizace – méně bývá často mnohem více!

Treatment of asymptomatic hypertension during hospitalization – less is often much more!

Tomáš Zelinka - - - - - 181

Léčba chorob s orgánovou dysfunkcí způsobenou „monoklonální gamapatií klinického významu“ (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)

Therapy of disorders with organ dysfunctions related to

"Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance" – MGCS

Zdeněk Adam, Luděk Pour - - - - - 188



Biologická léčba intersticiálních plicních procesů

Biological therapy of interstitial lung diseases

Martina Šterclová



Je fibromyalgie neurologické onemocnění?

Is fibromyalgia a neurological disorder?

Štefan Alušík

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Echinokokóza – onemocnění imitující generalizovaný nádorový proces

Echinococcosis – a disease imitating a generalized tumor process

Miroslav Hikaník - - - - - 195

CO JE NOVÉHO V...? / NEWS IN...?

Novinky v kardiologii 2023

News in cardiology 2023

Veronika Puchnerová, Michael Jenšovský, Petr Ošťádal, Jiří Bonaventura- - - - - 198

NEKROLOG / OBITUARY

E Za profesorem MUDr. Zoltánom Mikešom, DrSc.

Juraj Payer, Andrej Dukát, Martin Dúbrava

E Zemřel doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

Mirek Souček, Jiří Vítovec

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2024

4

- Adrenálně incidentální nádory
- Inhibice faktorku XI-A, další krok v antikoagulační terapii
- Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD)
- Umělá inteligence a její využití při screeningu diabetické retinopatie v ČR
- Systémová mastocytóza – společná diagnóza pro alergologa i hematologa
- Amiodarónem indukované tyreopatie
- Co je nového v geriatrici
- ... a mnoho dalšího



VYJDE
V ČERVNU

Mortalita u ischemické choroby dolních končetin

Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová

Cévní ordinace Spamed, s. r. o., Praha

Úvod: Údaje o mortalitě na ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) u nás nejsou známé. Ze souboru pacientů s ICHDK v naší ambulanci jsme vybrali nemocné, u kterých, díky údajům z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, jsme znali datum a příčinu úmrtí.

Výsledky: Ze souboru 390 nemocných s ICHDK na podkladě aterosklerózy zemřelo 145 pacientů. Průměrná doba od prvního vyšetření u nás do smrti byla 6,13 roku. Průměrná doba sledování u přeživších byla 6,99 roků. Průměrná roční mortalita byla 6,25 % (95 CI 4,25–8,26 %). Na kardiovaskulární choroby (I00–I99 podle mezinárodní klasifikace nemocí) zemřelo 44 % pacientů. Na nádory (C00–D48) zemřelo 28 % nemocných, nejčastější příčinou byl nádor průdušek a plic. Úmrtí pacientů s ICHDK přímo koreluje s věkem, s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, diabetem mellitem, s vyšším systolickým tlakem a nižším indexem tlaku nad kotníky/tlaku na paži. Menší riziko úmrtí bylo při postižení jen 1 dolní končetiny (méně pokročilé onemocnění) a překvapivě u kuřáků.

Závěr: Roční mortalita u 390 nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin je 6,25 %. Na kardiovaskulární choroby zemřelo 44 % nemocných a na nádorová onemocnění 28 % nemocných.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, mortalita.

Mortality associated with peripheral artery disease of the legs

Introduction: Data on mortality due to peripheral artery disease of the legs (PAD) in the Czech Republic is unknown. We used the set of patients with PAD of our outpatient facility to select those with known dates and causes of death based on data of the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic.

Results: Of the group comprising 390 patients with PAD caused by atherosclerosis, 145 patients died. The mean time from the first examination at our facility to death was 6.13 years. The mean follow-up time of surviving patients was 6.99 years. Mean annual mortality was 6.25% (95 CI 4.25–8.26%). Forty four percent of the patients died of cardiovascular disease (I00–I99 according to the International Classification of Diseases). Twenty eight percent of the patients died of neoplasms (C00–D48) while malignant neoplasm of bronchus and lung was the most common cause. In patients with PAD, death directly correlates with age, history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, elevated systolic pressure and decreased ankle brachial index. A smaller risk of death was observed in cases where only 1 leg was affected (less advanced disease) and surprisingly in smokers.

Conclusion: Annual mortality of the 390 patients with PAD is 6.25%. Forty four percent of patients died of cardiovascular disease and 28% died of neoplasms.

Key words: peripheral artery disease of the legs, mortality.

Choroby se v průběhu let mění. V Nemocech končetinových cév v klinické praxi z r. 1959 (1) je věnován stejný prostor thrombangiitis obliterans (Buergerova nemoc) jako obliterující ateroskleróze v různých lokalizacích. U nás je nyní tato choroba zcela vzácná. Mění se i ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) způsobená aterosklerózou.

Prof. Prusík, zakladatel československé angiologie, v r. 1934 napsal: „všeobecně jest dysbasie sklerotická onemocnění časté, zřídka vážně probíhající“ (2). Po II. světové válce se v průmyslově vyspělých zemích situace velmi změnila. Allen (USA) v r. 1955 uvádí, že 50 % nemocných s ICHDK na podkladě aterosklerózy zemře do 3 let (asi 17 %/rok) (3).

Boyd z Velké Británie v r. 1962 uvádí mortalitu 8 % ročně a 84 % pacientů zemře na komplikace aterosklerózy (4). Známy konsenzus TASC II z r. 2007 uvádí, že za 5 let je mortalita pacientů s ICHDK s klaudikacemi 10–15 % (2–3 % za rok) a na kardiovaskulární choroby zemře 75 % pacientů (5). Totéž je uvedeno v Evropských doporučených postupech z r. 2017 (6). Agnelli v r. 2020 uvádí přehled 124 studií a uvádí mortalitu 11,3 % za rok! (7). Vzhledem k těmto rozporným údajům, a mnoha dalším v literatuře, jsme vybrali údaje ze zdravotní dokumentace našich pacientů a údaje o mortalitě našich pacientů získaných laskavostí Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky v Praze.

Soubor nemocných a metodika

Z dokumentace naší cévní ambulance jsme vybrali nemocné s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Diagnóza byla stanovena z anamnézy, fyzikálního vyšetření a hodnoty indexu kotníkového tlaku (ABI) (poměr systolického tlaku nad kotníky k tlaku na paži) pod 0,9. U pacientů kteří, prodělali revaskularizaci dolních končetin, mohla být hodnota vyšší. Krevní tlak na pažích (TK) a na dolních končetinách (DK) nad kotníky byl měřen pletysmografickou metodou (přístroj Fukuda Denshi Va Sera 1500). Použili jsme vyšší hodnoty tlaku na paži a nižší hodnotu nad kotníky. Použili jsme nižší hodnotu z více postižené končetiny. U všech nemocných byla diagnóza potvrzena duplexní sonografií s barevným kódováním toku krve (přístroj Philips EnVisor, později Mindray DC8 s lineární sondou o frekvenci 12–3 MHz). Prodělané kardiovaskulární onemocnění (KVO), hypertenzní nemoc, hyperlipoproteinemii a diabetes mellitus jsme stanovili podle anamnézy a léčby. Nehodnotili jsme úspěšnost této léčby. Z hmotnosti (v kg) a výšky (v metrech) pacientů jsme vypočítali index tělesné hmotnosti (kg/m², BMI). Za obézní pacienty jsme považovali osoby s BMI 30 a více. Za kuřáky cigaret jsme považovali i ty, kteří přestali kouřit v posledních 5 letech. Za varixy na dolních končetinách jsme považovali stadia C2 až C4 chronického žilního onemocnění (varixy až trofické kožní změny) podle klinické části CEAP klasifikace (8). Prodělanou revaskularizaci dolních končetin (DK) jsme stanovili podle anamnézy nebo podle přinesené dokumentace. Za postižení jen 1 DK jsme považovali snížení ABI jen na 1 DK. Nemocné jsme léčili podle současných doporučených postupů a i podle přání pacientů. Opakovaně bylo u nás vyšetřeno 182 nemocných. Za klinické zhoršení během sledování nemocných jsme považovali zhoršení klaudikací nebo vznik kritické končetinové ischemie. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR v Praze nám

poskytl u 390 nemocných údaje o datu a příčině úmrtí a, ti tvoří náš soubor nemocných.

Pro všechny proměnné jsme spočítali základní deskriptivní polohy (průměr, medián) a variability (směrodatná odchylka, minimum a maximum). Rozdíly mezi skupinou přeživších a zemřelých pacientů byly hodnoceny pomocí t-testu pro nezávislé skupiny (kontinuální proměnné – např. věk) a χ^2 testu (kategorické proměnné – např. procentuální zastoupení žen). Vztah mezi sledovanými parametry byl kvantifikován pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Rozdíly v délce přežívání pro vybrané ukazatele (např. pohlaví, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění) byly hodnoceny pomocí Kaplan-Meierova odhadu a log-rank testu. Statistická významnost byla hodnocena na hladině $\alpha = 0,05$. Statistická analýza byla provedena za využití programu SPSS verze 25.

Za konzultace a statistické zpracování děkujeme Mgr. Martinovi Komarcovi z Ústavu biofyziky a informatiky 1. LF UK Praha 2.

Výsledky

U všech 390 nemocných byla příčinou ICHDK ateroskleróza. Základní parametry našich pacientů ukazuje tabulka 1. Průměrný věk byl 69,6 roků, žen bylo 39 %, obezita byla u 21 % nemocných. Kardiovaskulární onemocnění (mimo hypertenzní nemoc) v anamnéze udávalo 29 % pacientů, hypertenzní nemoc 76 %, hyperlipoproteinemii 57 %, diabetes mellitus 33 %, kouření 66 %, revaskularizaci tepen (operaci nebo perkutánní endovaskulární angioplastiku) 13 % a amputaci 2 %. Při prvním vyšetření klaudikace udávalo 63 % nemocných, kritickou ischemii nohy měly 4 % pacientů. Průměrný BMI byl 27,3, systolický krevní tlak 158,5 mm Hg, ABI 0,65.

Vztah mezi sledovanými parametry ukazuje tabulka 2. Věk našich pacientů byl vyšší u žen, nižší u kuřáků a u klaudikujících pacientů. Ženy měly vyšší systolický TK a méně často uváděly v anamnéze KVO, klaudikace a udaly kratší klaudikáčnický vzdálenost a měly nižší ABI. Diabetes mellitus byl častější u osob s KVO, HLP, s vyšším systolickým TK, vyšším BMI, u obézních a méně často u osob s postižením jen 1 končetiny. HLP byla častější u pacientů s KVO, DM a revaskularizací v anamnéze a méně často u kuřáků. Kouření bylo častější u mladších osob, bez KVO, DM HLP a s nižší hmotností. Klaudikace byly častěji uváděny u mladších osob, u mužů, u kuřáků, u osob bez diabetes mellitus a s nižším BMI a vyšším ABI. Postižení jen 1 končetiny bylo častější u pacientů bez DM, s nižším systolickým TK vyšším ABI.

Ze souboru 390 nemocných zemřelo 145 pacientů. Průměrná doba do smrti byla 6,13 roku. Jeden nemocný zemřel po 2 dnech

Tab. 1. Některé parametry našeho souboru nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin

Počet: 390	Průměr	Medián	SD	Minimum	Maximum
Věk (roky)	69,6	69	9,7	40	92
Hmotnost (kg)	78,9	78	16,3	45	149
Výška (cm)	169,8	170	9,5	145	190
BMI	27,3	26,6	4,7	17,6	50,2
TK systolický (mm Hg)	158,5	157,0	21,7	110	232
TK diastolický (mm Hg)	86,9	86,0	11,14	63	131
Klaudikace (m)	270	200	237	10	1 000
ABI	0,65	0,64	0,17	0	1,2

BMI – index tělesné hmotnosti, TK – krevní tlak, ABI – index kotníkového tlaku (systolický TK nad kotníky / systolický tlak na paži)

Tab. 2. Vztahy mezi vybranými ukazateli pacientů s ICHDK (Pearsonovy korelační koeficienty)

	Úmrtí	Věk	Žena	KVO	DM	HLP	Kouř	Revask	TK syst	BMI	Obezita	Klaud	KlaudiM	ABI	Jen1DK
Věk	,21														
Žena	,00	,25													
KVO	,12	,16	-,11												
DM	,11	,08	-,08	,16											
HLP	-,08	,07	,00	,16	,12										
Kouření	-,13	-,34	-,05	-,21	-,15	-,14									
Revaskularizace	-,04	-,06	-,09	,07	-,03	,12	-,01								
TK systolický	,12	,03	,17	-,01	,15	,02	-,08	-,04							
BMI	,04	-,08	-,01	,11	,31	,08	-,15	-,07	,16						
Obezita	-,02	-,06	,02	,14	,26	,08	-,14	-,07	,12	,78					
Klaudikace výskyt	-,07	-,22	-,17	-,04	-,16	-,02	,17	-,07	-,01	-,15	-,14				
Klaudikace (m)	,01	-,10	-,13	-,03	,02	,05	-,12	,04	-,08	,00	,01	—			
ABI	-,13	-,02	-,10	-,05	,03	,03	-,10	,08	-,19	,07	,04	-,22	,33		
Postižení jen 1 DK	-,10	-,04	,05	-,08	-,11	-,07	,09	-,08	-,24	,00	-,03	-,03	,06	,27	
Klinické zhoršení	,04	,03	,06	,01	,04	,01	-,07	,09	-,12	,06	,09	-,03	,00	,05	-,03

KVO – kardiovaskulární onemocnění, DM – diabetes mellitus, HLP – hyperlipoproteinemie, Kouř – kouření, Revask – revaskularizace v anamnéze, TK – krevní tlak, BMI – index tělesné hmotnosti, ABI – index systolického tlaku, DK – dolní končetiny. Minus (-) znamená nepřímou korelaci. Tučně jsou zvýrazněné statisticky významné vztahy.

Tab. 3. Výskyt některých sledovaných parametrů u žijících a zemřelých nemocných s ICHDK

	Žijící N = 245	Zemřelí N = 145	Rozdíl	Statistická významnost
Věk (roky)	68,02 ± 9,13	72,19 ± 10,8	4,17	0,000
BMI	27,13 ± 4,86	27,54 ± 4,54	0,41	0,469
TK systolický (mm Hg)	156,47 ± 20,28	161,92 ± 23,73	5,45	0,017
ABI	0,67 ± 0,16	0,62 ± 0,18	-0,05	0,010
Klaudikační vzdálenost (m)	267,94 ± 226,93	273,82 ± 257,29	5,88	0,854
Ženy	38,8 %	38,6 %	-0,2	0,976
Obezita	17,3 %	23,4 %	6,1	0,634
KVO	30,4 %	41,8 %	11,4	0,024
Revaskularizace	14,3 %	11,7 %	-2,6	0,475
Diabetes mellitus	29,2 %	39,7 %	10,5	0,036
Kouření	70,29 %	57,0 %	-12,2	0,016
Varixy na DK	22,0 %	26,1 %	4,1	0,368
Klaudikace	65,3 %	58,6 %	-6,7	0,187
Postižení jen 1 DK	42,4 %	31,9 %	-10,5	0,040
Kritická ischemie	3,7 %	5,5 %	1,8	0,398
Klinické zhoršení	13,4 %	16,1 %	2,7	0,625

KVO – kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, DM – diabetes mellitus, DK – dolní končetina. Tučně je označen statisticky významný rozdíl.

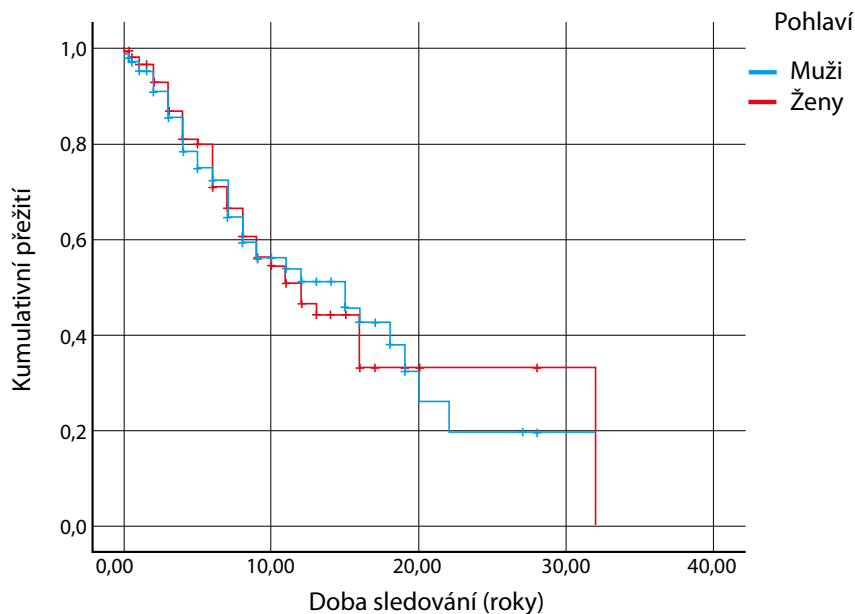
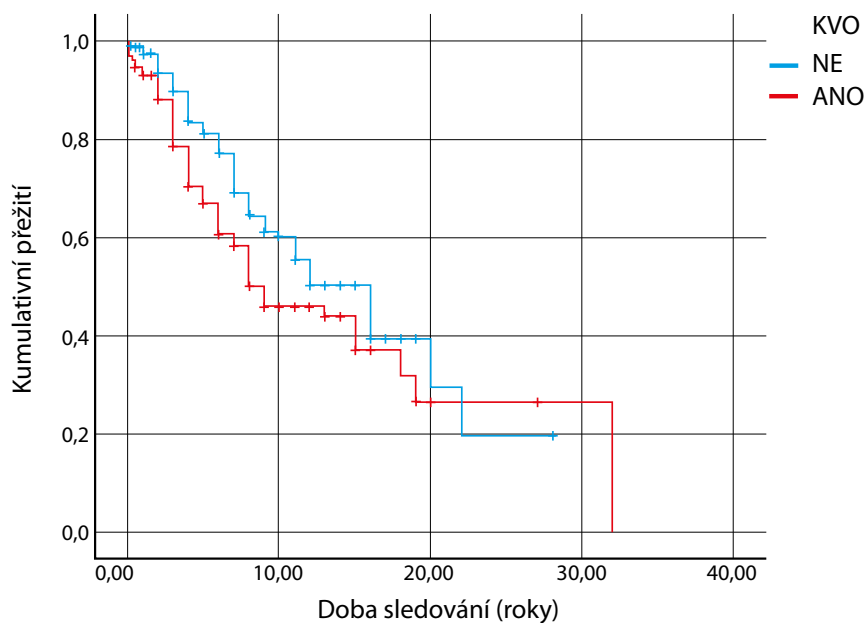
po návštěvě naší ambulance na cévní mozkovou příhodu, nejdéle sledovaná nemocná zemřela po 32 letech na nádorové onemocnění (hematologické). Průměrná doba sledování u přeživších byla 6,99 roků, maximální doba 28 let. Průměrná roční mortalita byla 6,25 % (95% CI 4,25–8,26 %).

Základní parametry žijících a zemřelých nemocných ukazují tabulky 2 a 3. Pacienti s ICHDK, kteří zemřeli, měli statisticky vyšší věk, vyšší systolický krevní tlak a nižší ABI. Častěji trpěli kardiovaskulárním onemocněním, diabetem a postižením obou dolních končetin. Překvapivě udávali méně často kouření. Neprokázali jsme vliv pohlaví, obezity, revaskularizací v anamnéze, přítomnosti varixů na dolních končetinách

ani kritické končetinové ischemie na mortalitu. Ani klinické zhoršení u 14 % pacientů během sledování nemělo vliv na mortalitu.

Nemocní s ICHDK, kteří zemřeli na nádory, byli oproti ostatním mladší (68,9 roků oproti 73,4 roků, $p = 0,068$) a měli méně často klaudikace (52,4 % oproti 75 %, $p = 0,013$). Nemocní, kteří zemřeli na KVO a na jiné diagnózy, se oproti ostatním nelišili.

Kaplan-Meierovy křivky přežívání ukazují grafy 1–3. Graf 1 ukazuje přežívání pro muže a ženy. Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl (log-rank $p = 0,965$). Graf 2 ukazuje statisticky významně horší přežívání (vyšší mortalitu) u pacientů s ICHDK, kteří mají kardiovaskulární onemocnění (log-rank test $p = 0,029$). Vyšší mortalita se projevuje již od

Graf 1. Kaplan-Meierův odhad přežití v souboru nemocných s ICHDK pro pohlaví (log-rank test $p = 0,965$)**Graf 2.** Kaplan-Meierův odhad přežití v souboru nemocných s ICHDK pro kardiovaskulární onemocnění (KVO) (log-rank test $p = 0,029$)

prvního vyšetření u nás. Graf 3 ukazuje nemocné s diabetem mellitem (log-rank test $p = 0,012$). Zhoršené přežívání, to je vyšší mortalita, se projevuje až asi po 5 letech po návštěvě naší ambulance.

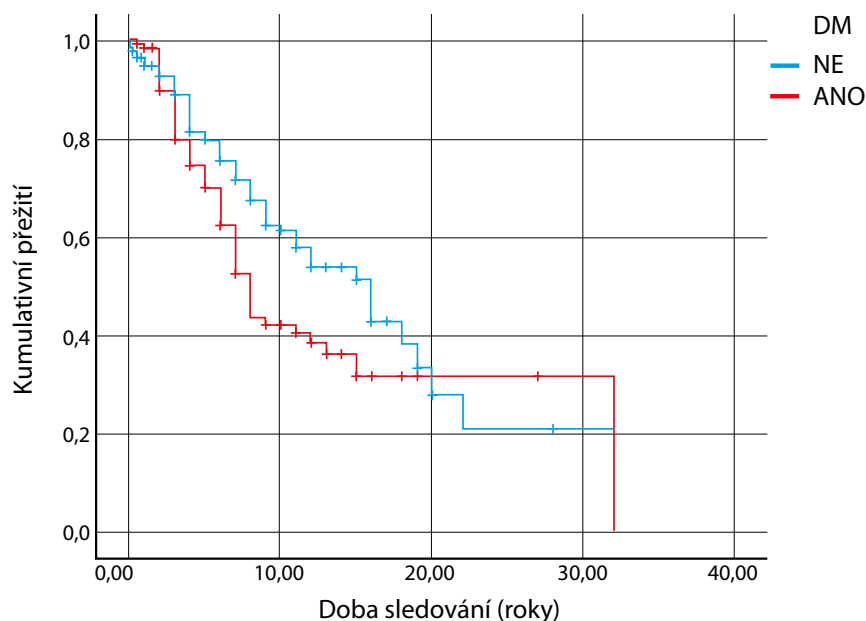
Na kardiovaskulární choroby (I00–I99 podle mezinárodní klasifikace nemocí) zemřelo 64 pacientů (44 %). Z toho na akutní formy ischemické choroby srdeční 7 nemocných a na cévní mozkové příhody 7 nemocných. Ischemická choroba dolních končetin (I702) byla uvedena jako příčina smrti u 2 nemocných. Jedna 79letá pacientka byla u nás vyšetřena jednou s diagnózou kritické končetinové ischemie a odeslána na specializované pracoviště. Zemřela po 21 dnech. Další 65letý pacient byl u nás vyšetřen 1x a zemřel po 2 letech. Jednou byla uvedena příčina smrti generalizovaná ateroskleróza (I709) u 83leté pacientky, která byla u nás vyšetřena před 3 roky. Dále příčinou úmrtí byla ruptura aneuryzmatu, břišní aorty u 3 nemocných a hrudní aorty

u 2 nemocných. Diagnóza aneuryzmatu byla známa již před úmrtím a nemocní byli v péči jiných pracovišť.

Na nádory (C00–D48) zemřelo 40 nemocných (28 %), nejčastější příčinou byl nádor průdušek a plic (13 nemocných). Na jiné diagnózy zemřelo 41 nemocných (28 %), z toho na záněty plic 10 osob. Na infekční nemoci zemřela 1 pacientka, a to na plicní tuberkulózu. Nepřesnou diagnózu úmrtí mělo 10 zemřelých. Kód U07.1 nouzové použití byl vykázán 4x, R99, neznámá příčina 4x, R54, stáří 1x u 83leté ženy, R09.2 zástava dechu 1x.

Diskuze

Mortalita na kardiovaskulární onemocnění od konce II. světové války v průmyslově rozvinutých zemích stoupala a na KVO zemřelo v ČR v r. 1987 (56,6 %) lidí (9). Od té doby kardiovaskulární mortalita klesá. Podle

Graf 3. Kaplan-Meierův odhad přežití v souboru nemocných s ICHDK pro diabetes mellitus (DM) (log-rank test $p = 0,012$)

Zdravotnické ročenky ČR v roce 2019 zemřelo u nás (před pandemií covidu-19) na KVO 42,6 % mužů a 46,5 % žen (10). O mortalitě na ischemickou chorobu dolních končetin nemáme u nás žádné údaje a ve světové literatuře jsou data rozporná. Studie zahrnují pacienty z různých období a dřívější zabíraly pacienty jen do věku 60 let a bez DM. Některé práce vycházejí z vlastních souborů pacientů, jiné z pacientů mnoha různých lékařů z mnoha států světa. Některé obrovské soubory vycházejí z národních registrů, jiné z epidemiologických dat a dotazníků. Některé práce zahrnovaly osoby, které měly ABI 0,9 a méně, některé pacienty s kladivkami, některé i nemocné s kritickou ischemií nohy. Některé studie vycházejí z lékových studií, kde jsou vybraní nemocní a doba sledování je poměrně krátká (11–13). Metaanalýzy vycházejí z mnoha set prací, zpracovány jsou však někdy jen desítky prací. Incidence a mortalita na ICHDK je různá v různých státech světa i Evropy (14).

Allen z USA ve známé učebnici z r. 1955 uvádí, že 50 % pacientů zemře během 3 let (3). Od konce minulého století se roční mortalita uvádí ve velkém rozmezí 1,9–11 % (7, 15, 16). Známý dokument TASC II (5) uvádí roční mortalitu pacientů s kladivkami 2–3 % a stejné údaje uvádí Evropská doporučení z r. 2017 (6), vycházejí však ze starších dat. Pravdivější jsou asi údaje uvádějící mortalitu 3–7 % za rok (12, 13, 17–20).

V našem souboru 390 pacientů s ICHDK byl velmi vysoký výskyt rizikových faktorů aterosklerózy. Průměrný věk byl 69,6 roků, obdobný jako v jiných studiích a zemřelo 145 osob. Vypočítaná mortalita je 6,25 %, což je v pásmu vyšších hodnot v uvedených publikacích. Podle ÚZIS 2019 (s. 22) je mortalita v ČR ve věkové skupině 65–69 let 1,6 % a ve věkové skupině 70–74 % 2,6 % za rok. Mortalita u našich pacientů je asi 3x vyšší než v běžné populaci a odpovídá literárním údajům (21, 22). Podle očekávání vyšší věk, přítomnost KVO a diabetu (23) zvyšují mortalitu. Neprokázali jsme nižší mortalitu u žen (15, 24, 25) ani u obézních nemocných (26, 27). Překvapivě v našem souboru měli kuřáci menší mortalitu než nekuřáci. Možným vysvětlením je jejich nižší věk, méně často uváděli KVO, DM a HLP. Neprokázali jsme u pacientů s ICHDK a varixy na dolních končetinách zvýšenou mortalitu. Pacienti v našem

souboru byli v méně pokročilém stavu chronického žilního onemocnění než ve studii Prochasky, která to prokázala (28). Je známo, že nemocní s kritickou končetinovou ischemií mají horší prognózu (5, 19). V našem souboru, kde nemocných s kritickou ischemií bylo málo, zvýšení mortality nedosáhlo statistické významnosti. Podobně nemocní, u kterých se klinický stav během sledování zhoršil.

Od 60. let minulého století víme, že nemocní s ICHDK umírají na KVO a jen výjimečně na vlastní onemocnění tepen DK. Boyd z Velké Británie v r. 1962 uvádí, že 80 % zemře na aterosklerózu (4). Criqui v r. 1992 zjistil, že na KVO zemře v USA 76 % mužů a 54 % žen (21). Konsensus TASC II (5) uvádí 75% kardiovaskulární mortalitu u pacientů s kladivkami. Podle Rantner (29) v Rakousku na KVO zemřelo jen 31,7 % a na nádorová onemocnění 48,8 %. Ve studii Euclid (12) na KVO zemřelo 38 % nemocných. Pokud k nim přidali i zemřelé z neurčených příčin, stoupl počet na 55,9 %. To ukazuje na problém s vykazováním příčin úmrtí. V našem souboru nemocných s ICHDK zemřelo na KVO 64 nemocných (44 %). Odpovídá to celostátním údajům (10). Pokud bychom k nim přidali pravděpodobně nepřesné diagnózy úmrtí u 10 osob, byla by mortalita 51 %. Spolehlivost vykazování příčiny smrti není u nás horší než v jiných zemích. Překvapivě málo pacientů (jen 7) zemřelo na akutní srdeční příhodu. Pět pacientů, kteří zemřeli na rupturu aneurysma břišní nebo hrudní aorty, byli v péči jiných pracovišť a diagnóza aneurysmatu byla známá. Na ICHDK (kód I70.2) zemřeli jen 2 pacienti.

Potvrzujeme literární údaje, že podíl úmrtí na KVO u pacientů s ICHDK se snižuje ve srovnání se stavem v druhé polovině minulého století. Zvyšuje se podíl nemocných, kteří zemřou na nádorová onemocnění. V ČR nemocní, kteří zemřeli na nádory průdušky a plic, tvoří 22 % zemřelých na nádory a v našem souboru 33 %. Je to dáno asi velkým počtem kuřáků u pacientů s ICHDK. Nepotvrzujeme ojedinělý údaj, že nyní pacienti s ICHDK umírají především na nádorová onemocnění (29).

Je možné považovat za prokázané, že kardiovaskulární mortalita pacientů s ICHDK klesá. V USA a v Nizozemsku pozorovali pokles i celkové mortality pacientů s ICHDK (24, 30). Podle jiné, velké přehledné

studie tomu tak není. V letech 1990–2017 ve většině zemí původní Evropské unie a v USA, Kanadě a Austrálii incidence ICHDK klesla, avšak ve většině zemí (včetně Nizozemska, USA) stoupla mortalita (14). Jisté jsou problémy s vykazováním úmrtí a rozdílné složité statistické metody. Podle uvedené práce je nejvyšší mortalita (úmrtí na 100 000 obyvatel) u mužů 3,6 v Rakousku a nejnižší 0,4 v Řecku. U žen je nejvyšší v Irsku (2,8) a nejnižší v Řecku (0,3). Autoři upozorňují na nedostatečnou farmakoterapii. Jedním z vysvětlení zvyšující se mortality může být zvyšující se věk pacientů s ICHDK.

Průběh ischemické choroby srdeční, a tudíž snad i ICHDK, můžeme příznivě ovlivnit a snížit mortalitu důkladnou úpravou rizikových faktorů, které se vyskytují u pacientů s ICHDK častěji než u pacientů s ICHS (31). Náš překvapivý nález nižší mortality u kuřáků nic nemění na nutnosti důrazně doporučovat našim pacientům nekouřit a vyhýbat se zakouřenému prostředí. Je známo, že plnou farmakologickou léčbu (protidestičkové léky, statiny, ACE inhibitory) v USA dostává sotva 1/3 nemocných, a u nemocných po revaskularizacích sotva 1/2 (Criquei 2021). V Evropě je situace lepší (7), snad i u nás (31). Nyní máme doklad o příznivém působení rivaroxabanu u nemocných s ICHDK (13). Ve studii COMPASS pacienti léčení téměř 2 roky kyselinou acetylsalicylovou 100 mg jednou denně měli mortalitu 4,1 %. Pacientům, kteří

užívali ještě i rivaroxaban v dávce 2x denně 2,5 mg, klesla mortalita na 3,4 % ($p = 0,01$). Bohužel u nás je možno tuto léčbu z veřejného pojištění předepsat jen pacientům, kteří mají současně ischemickou chorobu srdeční.

Význam vazodilatancií je hraniční. Důležitou součástí léčby nemocných s ICHDK, a zvláště u diabetiků, je prevence a eventuálně léčba poranění nohou. Trénink chůze vede k prodloužení klaudikační vzdálenosti. Nejeefektivnější je chůze pod kontrolou rehabilitačního pracovníka. To je dostupné jen pro menšinu nemocných. Víme mnoho let, že i pravidelná chůze a cvičení s dolními končetinami bez dozoru jsou prospěšné (33) a že cvičení doma prováděné je bezpečné (34). Vyšší fyzická aktivita snižuje mortalitu i u nemocných s ICHDK (20, 35). U nemocných, u kterých klaudikace výrazně zhoršují kvalitu života, a u nemocných, u kterých je nebo hrozí chronická končetinu ohrožující ischemie, je nutné zvážit možnost revaskularizace (36). V péči o nemocné s ICHDK je potřebný aktivnější přístup všech lékařů.

Závěr

Na souboru 390 pacientů sledovaných v průměru téměř 7 let jsme zjistili roční mortalitu 6,25 %. Na kardiovaskulární onemocnění zemřelo 44 % pacientů, což je méně, než se uvádělo v minulém století.

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:** Žádné. **Poděkování:** Věnováno MUDr. Jiřímu Linhartovi, DrSc., a doc. MUDr. Ivovi Přerovskému, angiologům z IKEM v Praze 4 Krč, kteří by se letos dožili 100 let. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Prusík B, et al. Nemoci končetinových cév v klinické praxi. Státní zdravotnické nakladatelství: Praha 1959:136-199.
- Prusík B. Choroby srdce a cév. In: Pelnář J. Pathologie a terapie nemocí vnitřních. Buršík a Kohout: Praha 1934.
- Allen E, Barker NW, Hines EA. Peripheral vascular disease. W.B.Saunders Comp.: Philadelphia 1955.
- Boyd AM. Obstruction of the lower limb arteries. The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. Proc R Soc Med. 1962;55(7):591-599.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy MR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 suppl S:55-67.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society of vascular surgery. 2018;39:763-821.
- Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, et al. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. Atherosclerosis. 2020;293:94-100.
- Karetová D, Roztočil K, Vlachovský R, et al. Léčba chronických žilních chorob. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP 2023. www.angiology.cz
- ČSSR zdravotnictví 1998. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha 1988: 30.
- Zdravotnická ročenka České republiky 2019. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2019:22-23.
- Dormandy JA, Murray GD. Reprinted article: The fate of the claudicant- a prospective study of 1966 claudicants. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;42:54-56.
- Kochar A, Mulder H, Rockhold FW, et al. Cause of the death among patients with peripheral artery disease: Insights from the EUCLID trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:834-842.
- Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, et al. Mortality benefit of rivaroxaban plus aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2021;78:14-23.
- Goodall R, Saliccioli JD, Davis AH, et al. Trends in peripheral arterial incidence and mortality in EU15+ countries 1990-2017. Europ Heart J. 2021;28:1201-1213.
- Fowkes FGR, Murray GD. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. JAMA. 2008;300:197-208.
- Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Outcome events in patients with claudication: A 15-year study in 2777 patients. J Vasc Surg. 2001;33:251-8.
- Nicoloff AD, Taylor LM, Sexton GJ, et al. Relationship between site initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progre-

- ssion in patients receiving long term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2002;35:38-46.
- Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: A meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51:395-403.
- Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, et al. Ten year mortality in different peripheral arterial disease stages: A population based observational study outcome. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55:529-536.
- Gardner AW, Addison O, Latzel LI, et al. Association between physical activity and mortality in patients with claudication. Med Sci Sports Exerc. 2021;53:732-739.
- Criquei MH, Langer RD, Froněk A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med. 1992;326:381-6.
- Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. Semin Vasc Surg. 1999;12:1213-37.
- Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, et al. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. Clin Cardiol. 2017;40:287-291.
- Nwancha AB, Alvarado E, Ma J, et al. Atherosclerotic peripheral artery disease in the United states: Gender and ethnic variation in a multiple cause of death analysis. Vasc Endovascular Surg. 2020;54:482-486.
- Parvar SL, Thiyagarajah A, Nerlekar N, et al. A systematic review and meta-analysis of gender differences in long-term mortality and cardiovascular events in peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2021;73:1456-1465.
- Keller K, Bohoim L, Geyer M, et al. Obesity paradox in peripheral artery disease. Clin Nutr. 2019;38:2269-2276.
- Lin DS, Lo HY, Lee JK. Mortality risk in patients with underweight or obesity with peripheral artery disease: a meta-analysis including 5 735 578 individuals. Int J Obes. 2022;46:1425-1434.
- Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. Europ Heart J. 2021;42:4157-4165.
- Rantner B, Kollerits B, Pohlhammer J, et al. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited - results from the CAVASIC study. Sci Rep. 2017;8:45833. Doi: 10.1038/srep45833.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Ochrana před nepředvídatelným



ÚHRADOVÉ PODMÍNKY

Vybrané specializace předepisujících lékařů: DIA, HEM, GER, INT, KAR (včetně specializace angiolog), NEU¹

P: Rivaroxaban 2,5 mg, podáváný společně s kyselinou acetylsalicylovou, je hrazen u dospělých pacientů:

- s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň onemocněním periferních tepen (včetně karotických tepen), které je definováno jako intervenční výkon na periferním cévním řečišti v minulosti či provedená končtinová amputace (ne z důvodu traumatu) nebo výskyt intermitentních klaudikací a významná periferní arteriální stenóza (50% a více) karotické tepny.
- s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň s renální insuficiencí (eGFR méně než 60ml/min) či s přítomností diabetes mellitus.

S platnosti od 1. 4. 2024 vstupuje Xerdoxo 2,5 mg na pozitivní list VZP.^{2,3}



SÚKL kód	Název přípravku	Doplňek	Cena v lékárně	Úhrada	Doplatek
0239126	XERDOXO	2,5MG TBL FLM 56 KAL	923,78 Kč	1811,34 Kč	0,00 Kč

Literatura:

- https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0239126
- Aktuálně platný ceník KRKA, platný od 1. 5. 2024
- <https://www.vzp.cz/poskyvatelce/ciselniky/ambuleky>

XERDOXO 2,5 mg

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Xerdoxo 2,5 mg potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Xerdoxo, podáváný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xerdoxo, podáváný společně s ASA, je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (IČS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 2,5 mg 2x denně. AKS: Pacienti užívající přípravek Xerdoxo 2,5 mg 2x denně mají rovněž užívat denní dávku 75–100 mg ASA nebo denní dávku 75–100 mg ASA souběžně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba má být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvláštěm rizikem ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců má být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xerdoxo je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revascularizačních zákroků), nejříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba. IČS/PAD: Pacienti užívající přípravek Xerdoxo 2,5 mg 2x denně mají také užívat denní dávku 75–100 mg ASA. U pacientů po úspěšném revascularizačním výkonu na dolní končetině z důvodu symptomatického PAD nemá být léčba zahájena, dokud není dosaženo hemostázy. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zvýšeno riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. AKS, CAD/PAD: U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidětskové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xerdoxo 2,5 mg 2x denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidětskovém režimu. Pokud dojde k vnechání dávky, má pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezvyšuje, aby se nahradila vnechání dávky. Dávka se neupravuje s ohledem na hmotnost, věk a pohlaví. Podávání přípravku dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablčným pyré a poté podána perorálně. Informace o přechodu z antagonisty vitamínu K a parenterálních antikoagulantů na Xerdoxo a naopak – viz plně znění SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aktivní klinicky významné krvácení. Léze nebo stavy, které jsou považovány za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jionové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), perorálními antikoagulanty (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.) s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro užití průchodnosti centrálního nebo arteriálního katetru. Souběžná léčba AKS protidětskovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitní ischemické ataky (TIA). Souběžná léčba IČS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemostatickým nebo leukárním typem cévní mozkové příhody nebo s jakoukoliv cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce. Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s protidětskými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s IČS/PAD byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s ASA. U pacientů po nedávno revascularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD byla zkoumána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci se samotnou protidětskovou léčbou ASA nebo ASA plus krátkodobě podávaným klopidogrelem. V případě potřeby by duální protidětsková léčba klopidogrelem měla být krátkodobá; je třeba se vyhnout dlouhodobé duální protidětskové léčbě. Léčba v kombinaci s jinými protidětskými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelmem, nebyla studována a nedoporučuje se. V průběhu léčby se doporučuje pacienta klinicky sledovat v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby, případně vyšší hladinu hemoglobinu/hematokritu. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xerdoxo je třeba přerušit. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Přípravek musí být u pacientů s clearancí kreatininu 15–29 ml/min užíván s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearancí kreatininu < 15 ml/min. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří souběžně užívají jiné léčivé přípravky zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě, musí být přípravek Xerdoxo používán s opatrností. Použití přípravku Xerdoxo se nedoporučuje u pacientů souběžně léčených systémev podáváním azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (například ritonavir). Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacient souběžně léčení léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antiinflammatorika (NSAID), ASA a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů souběžně s těžkým gastrointestinálním onemocněním, poruchou funkce ledvin, pacientů léčených přípravkem Xerdoxo a protidětskými léčivými přípravky mají užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Rivaroxaban, není doporučen u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS a IČS/PAD. Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Rivaroxaban se nemá používat k trombolýze u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Přímo působící perorální antikoagulanty (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulant, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) může být léčba DOAC spojena se zvýšeným rizikem trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K. Podávání přípravku Xerdoxo 2,5 mg je v léčbě AKS kontraindikováno u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA. Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinalní či epidurální anestezie) nebo spinalní, resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci trombotických komplikací riziko vývinu epidurálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Před urgentním invazivním zákrokem je třeba vysadit přípravek Xerdoxo minimálně 12 h předem, je-li to možné. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy. Přípravek Xerdoxo musí být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a souběžně P-gp (např. azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteázy HIV) se nedoporučuje. Interakce s erytromycinem, klaritromycinem nebo flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoké rizikovosti krvácení. Dronedaron nemá být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti souběžně léčení jinými antikoagulačními přípravky (např. enoxaparinem, SIV SIV). Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě souběžného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Souběžné podání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenylethinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo těžkou tekoucí vodou) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli známým a příznakům trombózy. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závrat, bolest hlavy, oční krvácení (včetně spojivkového), hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), dyspepsie, nauzea, zácpa, průjem, zvracení, zvýšení transamináz, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. **Balení:** 56 tablet. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Žádné zvláštní podmínky.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 9. 7. 2020. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 16/179/19-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel. +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty.

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

Měli bychom se již dnes v klinické praxi zabývat lipoproteinem(a)?

Zuzana Vantová¹, Otto Mayer Jr.^{1,2}

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

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

Lipoprotein(a) je doposud prakticky zcela přehlížený rizikový faktor. Jeho patofyziologický mechanismus však podle dostupných důkazů vede k nezanedbatelnému zvýšení incidence kardiovaskulárních chorob, aditivně nad rámec rizika daného konvenčními faktory. V současné době se ve finální fázi klinického vývoje nachází dokonce několik nadějných substancí přímo ovlivňujících koncentrace lipoproteinu(a). Je tudíž vhodné zlepšit povědomost o tomto faktoru v klinické praxi a zejména přistoupit k jeho systematickému screeningu.

Klíčová slova: Lp(a), kardiovaskulární riziko, screening, léčba.

Should we already deal with lipoprotein(a) in clinical practice?

Lipoprotein(a) represents a virtually overlooked risk factor. However, its pathophysiological mechanism leads to a non-negligible increase in the incidence of cardiovascular diseases, additively beyond the risk mediated by conventional factors. Currently, several promising drugs are in the final phase of clinical development to directly affect lipoprotein(a) concentrations. It is therefore necessary to improve awareness of this factor in clinical practice and, in particular, proceed to its systematic screening.

Key words: Lp(a), cardiovascular risk, screening, treatment.

Lipoprotein(a) (Lp(a), „lipoprotein malé a“) byl poprvé popsán již v roce 1962 (1), nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti. Do souvislosti s kardiovaskulárními (KV) chorobami se dostává zhruba až od 90. let minulého století. Například úplně první společná guidelines pro kardiovaskulární prevenci z roku 1994 (2) tomuto faktoru věnovala ale jen pět řádek konstatujících, že Lp(a) byl nalezen v asociaci s KV chorobami a je zcela rezistentní k jakékoliv léčebné modifikaci. Konsensus Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) z roku 2010 (3) na základě již tehdy dostupné evidence „formálně uznává“ existenci Lp(a) jako nezávislého rizikového faktoru KV chorob a doporučuje jeho screening u vybraných jedinců s vysokým či intermediálním KV rizikem. Na druhé straně do praxe toto doporučení proniklo jen zcela minimálně a znalost individuální hodnoty Lp(a) zůstává vnímána jako jen hodně nízká priorita. V další dekádě se však situace zásadně mění, neboť se do pozdních stadií klinického zkoušení dostává hned několik inovativních preparátů, již cíleně vyvinutých ke snížení hladiny Lp(a). Na tento vývoj zareagoval nový konsensus EAS z konce roku 2022 (4) (a své

souhlasné stanovisko vydala i Česká společnost pro aterosklerózu (5)). Zvýšená hodnota Lp(a) obdržela rovněž svůj vlastní kód v mezinárodní klasifikaci nemocí MKN-10 (tj. E78.41) a existuje dokonce i formální diagnóza pro rodinnou anamnézu zvýšeného Lp(a) (Z83.430). V klinické praxi je tedy třeba věnovat zvýšenou pozornost novým či již i známým faktům ohledně Lp(a) a připravit se na situaci, že tento faktor může být v již dohledné budoucnosti cílem specifické intervence, přinejmenším u těch nejvíce rizikových jedinců.

Jaká je předpokládaná role Lp(a) v etiologii KV chorob a jaké pro ni máme důkazy?

Struktura, předpokládaný patofyziologický mechanismus a další zvláštnosti Lp(a) jsou podrobněji popsány jinde (4, 6), lze je ale zhruba shrnout následovně: Především Lp(a) má poněkud komplikovanější strukturu, než je tomu u ostatních lipoproteinových částic. Jednu část (tzv. LDL-like) představuje na cholesterol bohatá LDL částice s molekulou apolipoproteinu B100. Druhou část molekuly Lp(a) představuje specifické

ký glykoprotein, apolipoprotein(a), propojený s LDL-like částí pomocí disulfidového můstku. Zajímavostí apolipoproteinu(a) je jeho strukturální podobnost s plazminogenem, daná přítomností specificky tvarovaných proteinových domén, zvaných kringle (v původním významu preclík). Tyto struktury se typicky vyskytují právě u proteinů zapojených do procesu fibrinolýzy. Fyziologická funkce Lp(a) zatím nebyla nalezena, spekuluje se o zapojení do procesu hojení ran (a může se jednat též o jakési fylogenetické reziduum, přenesené vertikálně či horizontálně do našeho genotypu od jiných živočišných druhů). I ohledně detailů patofyziologického proaterogenního mechanismu zůstává ještě mnoho otázek. Pravděpodobně zde nehraje velkou roli akumulace oné LDL-like částice ve sklerotickém plátu, ale spíše se uplatňují jiné proaterogenní mechanismy na úrovni buněčné signalizace. Zatím nejpravděpodobněji se zdá prozánětlivé působení Lp(a), zvětšování rozsahu nekrotického jádra plátu, ale spekuluje se rovněž i o roli tohoto faktoru v procesu kalcifikace (zejména v oblasti chlopní) (4).

Poměrně podstatný je rovněž fakt, že individuální plazmatická koncentrace Lp(a) je z více než 90 % geneticky determinovaná, a to variabilitou v genu pro apolipoprotein(a) (LPA), kdy dominantní roli zde hraje především polymorfismus v subtypu jedné z výše zmíněných proteinových domén (kringle IV – typ 2). Určující je právě počet těchto struktur (osoby s ≤ 22 kringle IV-2 vykazovaly asi dvojnásobné riziko KV choroby než ti s počtem větším (7)). Praktickým důsledkem je, že k určení individuálního statusu Lp(a) postačuje u dospělých pouze 1 náběh za život (což je důležité z hlediska poměru cost-benefit eventuality screeningu). Lze ale také předpokládat i nakupení v postižených rodinách (což je opět důležité pro realizaci screeningu). Ve stejném kontextu nutno rovněž zmínit určité rozdíly mezi jednotlivými lidskými rasami, kdy nejvyšší prevalence byla pozorována v černošské populaci, následováno jihoasijskou, bělošskou a východoasijskou populací (8).

Průkaz kauzality příslušného potenciálního rizikového faktoru je obvykle zásadním bodem zvratu, cesta k němu však samozřejmě bývá postupná. Asi první náznak možné role Lp(a) v etiologii KV chorob nám dala case-control studie Sandholzera a kolegů (9) ještě z roku 1992, která pozorovala vyšší výskyt tohoto faktoru u pacientů s KV chorobami v 6 různých populacích. Následujících 30 let však přineslo další poměrně rozsáhlé a dosti přesvědčivé důkazy, a to jak v obecné populaci, tak i u pacientů s KV chorobami. Na prvním místě je asi nutno zmínit subanalýzu Copenhagen City Heart Study zahrnující 9 330 osob bez KV choroby v úvodu sledování. Incidence infarktu myokardu v této studii (curvi-)lineárně narůstala se stoupající koncentrací Lp(a). Adjustované riziko incidence infarktu myokardu nabylo statistické významnosti zhruba na hranici nejvyššího tercilu a od 95. percentilu výše bylo již až 3,6x vyšší (10). Přesvědčivé důkazy ohledně role Lp(a) v etiologii KV chorob nám dala i řada studií v sekundární prevenci u pacientů s již manifestovanou ischemickou chorobou srdeční (IChS). Meta-analýza 7 statinových intervenčních studií, zahrnujících více než 29 000 participantů, prokázala, že sérová koncentrace Lp(a) ≥ 50 mg/dl (≈ 125 nmol/l) u pacientů léčených statinem (což je pro praxi velmi důležité!) byla spojena s asi o 43 % vyšším rizikem velkých kardiovaskulárních příhod (MACE, tj. fatálních či nefatálních infarktů, mozkových příhod nebo revaskularizací) (11), a to nezávisle na ostatních konvenčních

rizikových faktorech (RF), včetně LDL cholesterolu. Jak již bylo řečeno, hladina Lp(a) je z velké části geneticky determinovaná, což činí tento faktor obzvláště vhodný k průkazu jeho kauzality metodikou tzv. mendelovské randomizace. Podle současného konsenzu tento typ studie prokazuje kauzality příslušného faktoru se stejným stupněm jistoty jako randomizovaná intervenční studie. Takovýto důkaz kauzality geneticky determinované hladiny Lp(a) a kardiovaskulárního rizika v podobě rozsáhlé studie ($\approx 40\,000$ subjektů) máme již od roku 2009 (10) a další geneticky orientované studie tento výsledek posléze potvrdily (12).

Pro úplnost je nutno krátce zmínit i potenciální vztah mezi Lp(a) a dalšími chorobami KV aparátu (a důkazy nám opět poskytují především studie mendelovské randomizace). Především kvůli výše zmíněné strukturální podobnosti s plazminogenem se dlouho předpokládala i protrombotická role Lp(a); dostupné důkazy (13) i aktuální konsenzus (4) toto nyní zpochybňují. Naopak však zase bylo v primární prevenci prokázáno na velmi rozsáhlém vzorku (více než 98 000 participantů) i nezávisle zvýšené riziko srdečního selhání (o ≈ 24 % vyšší riziko na úrovni nejvyššího tercilu či o ≈ 57 % pro nejvyšší decil) (14). Komplikovanější je situace z hlediska rizika ischemické cévní mozkové příhody (iCMP), které v primární prevenci významně stoupalo až při extrémně zvýšeném Lp(a) (15). Další důkazy (opět zejména v podobě mendelovské randomizace) naznačují, že Lp(a) je sice kauzálně spojen s rizikem iCMP charakteru sklerotické okluze velké cévy, ale již nikoliv s rizikem iCMP na podkladě primární kardioembolizační etiologie (což je nakonec v souladu s předpokládaným primárním proaterogenním působením Lp(a) (16, 17)). Poměrně zásadním novým zjištěním je také zřejmě kauzální vztah mezi zvýšenou hladinou Lp(a) a stenózou aortální chlopně, prokázaný konsenzuálně celou řadou studií a metodik (4, 18, 19). Poslední dekáda rovněž přinesla poněkud překvapivý poznatek, že paradoxně naopak nízké hodnoty Lp(a) vykazují významnou asociaci s diabetem (20), jakkoliv mechanismus a skutečný klinický dopad tohoto pozorování zatím zůstává nejasný (pokud budeme ale Lp(a) léčebně intervenovat, je jistě nutno další význam tohoto epifenoménu studovat).

Jaké jsou potenciální možnosti léčebného ovlivnění Lp(a)?

Ještě před ne tak dávnou dobou byly zmiňovány jako v podstatě jediné léčebné možnosti u zvýšeného Lp(a) niacin či afereza. V intervenční studii HPS2-THRIVE sice léčba kombinací niacin/Iaropirant snižovala koncentrace Lp(a) asi o 31 %, benefit z hlediska kardiovaskulárního rizika však prokázán nebyl a tato léčba byla navíc obecně velmi špatně tolerována (21). Afereza sice snižuje účinné hladiny Lp(a), jedná se však o komplikovanou a málo dostupnou metodu, rezervovanou pouze pro ty nejtěžší případy dyslipidemií (včetně velmi vysokého Lp(a)) (22). Statiny dokonce hladiny Lp(a) mírně zvyšují, jakkoliv jejich povšechný a prokázaný benefit tuto nežádoucí vlastnost jistě mnohonásobně vyrovnává. Pro praxi použitelnější alternativou by teoreticky představovaly PCSK-9 inhibitory. Intervenční studie s touto skupinou zaznamenaly, že pacienti s bazálně vyšší hodnotou Lp(a) vykazovali také vyšší benefit léčby a pozorován byl i 20–25% pokles tohoto faktoru (23, 24). Jako mechanismus se předpokládá zvýšená exprese LDL receptorů, podobně jako v případě snížení LDL. To ale vede k tomu, že v praxi lze pak jen

těžko posoudit, nakolik přínos léčby připisat na vrub snížení Lp(a), a nakolik snížení LDL-cholesterolu. Podobně nasnadě je otázka, zdali takto poměrně limitovaný pokles Lp(a) má nějaký efekt z hlediska incidence KV příhod (data ze studií s mendelovskou randomizací totiž naznačují, že ke smysluplnému snížení incidence KV příhod dojde až při poklesu o 50–100 mg/dl (4)). PCSK-9 inhibitory tudíž postrádají oficiální indikaci k léčbě vysokého Lp(a).

Daleko nadějněji působí zcela nová skupina léčiv, vyvíjených již cíleně k léčebnému ovlivnění Lp(a). Olpasiran patří mezi léčiva typu siRNA (small interfering RNA) a jeho mechanismem narušení exprese genu LPA tím, že degraduje jeho mRNA pro apolipoprotein(a), brání sestavení částice Lp(a) v hepatocytu. Studie fáze II (OCEAN(a)-DOSE) (25) hledala optimální dávku olpasiranu a zjistila, že již 75 mg tohoto přípravku, podávaného každých 12 týdnů subkutánně, vedlo k takřka 98% poklesu Lp(a) oproti placebo; účinnost dávky 225 mg podávané každých 12 či 24 týdnů byla dokonce více než 100% (efekt byl zaznamenán již 4 týdny po podání první dávky). Takřka u všech léčených pacientů bylo léčbou dosaženo hladin Lp(a) menších než 125 nmol/l (celkem konsenzuálně považovaných za dolní hranici rizikové koncentrace). Nejběžnějším nežádoucím účinkem byla bolest v místě vpichu (17 %) a u 6 % pacientů došlo i k hypersenzitivní kožní reakci. Studie fáze III s olpasiranem (OCEAN(a)-OUTCOMES) byla zahájena koncem roku 2022 a je zaměřená na snížení incidence MACE u pacientů s manifestní ICHS (po infarktu myokardu či koronární revaskularizaci), majících koncentraci Lp(a) alespoň 200 nmol/l; výsledky se očekávají koncem roku 2026.

Druhým nadějným léčivem již poměrně daleko ve vývoji je pelacarsen, což je látka typu ASO (antisense oligonucleotide). Obecně se jedná (podobně jako v případě siRNA) o jednovláknový krátký fragment (asi 15–30 nukleotidů) nukleové kyseliny, mající sekvenci nukleotidů komplementární k cílové mRNA; zatímco siRNA se realizují pouze v cytoplazmě, ASO jsou schopny vstoupit i do buněčného jádra cílové buňky. Konkrétně pelacarsen je schopen inaktivovat gen pro syntézu apolipoproteinu(a) vazbou na příslušnou mRNA ještě v jádru hepatocytu. Studie fáze II s tímto preparátem (26) prokázala asi 72% pokles Lp(a) při dávce 60 mg s. c. 1x za měsíc. Již probíhající studie fáze III (Lp(a)HORIZON) byla zahájena koncem roku 2019 a zařadila pacienty s manifestní ICHS, mající Lp(a) \geq 70 mg/dl (\approx 175 nmol/l), léčené 80 mg pelacarsenu s. c. 1x za měsíc (či placebo); náběh do této studie byl již ukončen a výsledky jsou očekávány dokonce už v květnu 2025.

Muvalaplin je na rozdíl od předcházejících dvou preparátů podáván orálně a jedná se o léčivo s malou molekulou inhibující syntézu Lp(a)

v hepatocytu cestou blokády interakce apolipoproteinu(a) s apolipoproteinem B100. Recentně publikovaná studie fáze I prokázala, že tento preparát je schopen snížit hladiny Lp(a) asi o 65 %, aniž by zde zatím byly důvody pro zásadnější bezpečnostní obavy (27). Aktuálně rovněž probíhá fáze II studie s tímto preparátem (KRAKEN), jejíž výsledky jsou očekávány v brzké době. Ve fázi II klinického výzkumu jsou rovněž další 2 představitelé léčiv typu siRNA, tj. zerlasiran a lepodisiran. Na základě předběžných výsledků studií z fáze I se dá předpokládat asi 90–100% pokles bazálních hladin Lp(a) (28); výsledky by snad měly být k dispozici v tomto roce.

Vzhledem k nejvyšší míře geneticky determinované hladiny Lp(a) se rovněž spekuluje o budoucích možnostech léčby přímou editací genu LPA metodou CRISPR/CaS9 (populárně označovanou jako „genové nůžky“). Jakkoliv to může působit jako naprosté „sci-fi“, tato metoda již byla zcela recentně použita u 10 osob s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (studie VERVE-101 (29)), kde cílem editace byl PCSK-9 gen. Potenciálně lze stejný princip použít i u pacientů s (nejprve asi extrémně) vysokou hodnotou Lp(a). Zatím byla v tomto směru realizovaná experimentální studie na myším modelu, kde jednorázová editace genu LPA pomocí CRISPR za použití adenovirového vektoru prakticky eliminovala Lp(a) z plazmy testovaného zvířete do 1 týdne (30). Nespornou teoretickou výhodou tohoto přístupu by byla aplikace léčba jen 1x za život, nicméně potenciální rizika a etické nejasnosti také nelze přehlížet (a zdravá skepse je jistě na místě).

Samozřejmostí je také vnímat zvýšené Lp(a) jako pouze jednu součást celkové „mozaiky“ etiologie KV chorob. Intervence musí tedy být vždy multifaktoriální, personalizovaná a zaměřená na všechny složky KV rizika, tj. se zvyšující se hladinou Lp(a) musí paralelně stoupat i intenzita léčby všech konvenčních RF (blíže viz tabulka 3 Stanoviska České společnosti pro aterosklerózu (5)).

Některé praktické aspekty screeningu Lp(a)

V první řadě je to přítomnost přinejmenším dvou dosti rozdílných metod stanovení a i uvnitř stejných metodik existuje dosti značná variabilita mezi assayemi. Důvodem je specifická protilátka, kterou příslušná assay používá. Ideální metodika stanovení by měla používat monoklonální protilátka proti některému unikátnímu a nerepetitivnímu epitopu apolipoproteinu(a), čímž by rozeznávala každou částici Lp(a) zvláště (a jejich koncentrace by se kvantifikovala v nmol/l). V praxi se však používají více či méně polyklonální protilátky, rozpoznávající různé epitopy a výsledek je zkrácen přítomností malých či velkých izoform Lp(a). Ke koncentraci

Tab. 1. Detekce statusu Lp(a) a prevalence zvýšených hodnot tohoto parametru v souboru pacientů hospitalizovaných pro některou z KV chorob mezi lety 2003–2023 ve FN Plzeň[#]

	n	Lp(a) stanovení [%]	Lp(a) \geq 125 nmol/l [%]	Lp(a) \geq 200 nmol/l [%]
Všechny KV choroby	43 681	8,2	24,2	13,8
Ischemická choroba srdeční[§]	23 293	7,1	27,2	15,7
St. p. ischemické CMP	10 179	13,0	15,2	6,5
Chronické srdeční selhání	8 059	6,3	13,6	9,1
St. p. operaci srdečních chlopní	2 150	6,2	20,0	13,3

[#]vlastní, doposud nepublikovaná data; [§]hospitalizace pro infarkt myokardu, st. p. aortokoronárním bypassu či elektivní angioplastice koronárních tepen

Lp(a) v nmol/l (což by, striktně řečeno, při použití polyklonální protilátky nemělo být možné) se dojde do určité míry aproximativně (srovnáním s referenční apolipoprotein(a) insenzitivní metodou). Srovnávací studie 6 komerčních assayů zjistila, že se vzájemně liší v rozmezí od -25 % do +35 % (31). Pokud ona aproximace není vůbec technicky možná, měřená koncentrace se uvádí v mg/dl (a fakticky se v tomto případě jedná spíše o hmotnost celých částic Lp(a) v daném objemu plazmy). Standardní konverzní faktor mezi výsledkem v nmol/l a mg/dl tedy bohužel nelze formálně prohlásit, pro hrubý odhad je doporučováno ale výsledek v mg/dl vynásobit 2,5× (4). Související okolností je formální stanovení „normální hodnoty“ parametru. Ta je vždy u RF s převážně kontinuálním vztahem k vyvolávané chorobě sporná, jakkoliv jí můžeme samozřejmě zhruba aproximovat z epidemiologických studií. Recentní konsenzus doporučuje používat koncept „šedé zony“, kde za dolní hranici potvrzené hyperlipoproteinemie Lp(a) považuje hodnoty > 50 mg/dl či 125 nmol/l, zatímco za horní hranici vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a) hodnoty < 30 mg/dl či 75 nmol/l (4). Je třeba si ale uvědomit, že pokud vyjdou výše zmíněné studie fáze III s olpasiranem či pelacarsenem pozitivně ve smyslu efektu léčby, budou to právě zařazovací kritéria těchto studií, která budou určovat léčebný standard (a tedy i „normální hodnotu“). Bohužel obě studie zvolily každá jinou koncentraci Lp(a) a navíc ještě zcela rozdílnou metodiku stanovení (viz výše), s čímž ještě asi budou problémy (a k nějakému jednoznačnému konsenzu se stejně tedy bude muset dojít).

Další praktickou otázkou je, koho z hlediska hladiny Lp(a) již dnes screenovat. Je třeba konstatovat, že ekonomické aspekty zde nehrají tak velkou roli. Náběr u dospělých stačí provést 1× za život a problém bude spíše v tom, aby informace o výsledku kdesi nezapadla, než v ceně vlastního stanovení (současné přímé náklady na stanovení jednoho vzorku Lp(a) běžnou automatizovanou komerční metodou nejsou vyšší než 100 Kč). Nelze asi pochybovat, že status Lp(a) bychom již dnes (i při chybně specifické léčbě) měli screenovat u všech osob s manifestní aterosklerotickou chorobou, neboť tyto pacienti by asi v budoucnosti přišli z hlediska léčby „první na řadu“; naše vlastní data v další sekci ale ukázala, že od tohoto stavu se nacházíme ještě opravdu daleko. Kromě toho ale i u osob bez manifestní vaskulární choroby je přítomnost zvýšeného Lp(a) signálem, že konkrétní pacient se nachází v daleko vyšší rizikové kategorii, než by se jinak zdálo, a tomu by měla odpovídat i reálná intenzita příslušných preventivních opatření (ve smyslu intervence alespoň těch konvenčních a již nyní ovlivnitelných RF). Doporučováno je rovněž kaskádové testování tohoto faktoru v rodinách s předčasnou manifestací KV choroby či průkazem vysokého Lp(a) u některého z blízkých pokrevních příbuzných.

Jaká je u nás epidemiologická situace ohledně Lp(a) a jaké je úroveň její detekce

Na tuto otázku nelze jednoznačně odpovědět už jenom z důvodů, že ohledně „normální“ hodnoty Lp(a) není jednoznačný konsenzus, věc

komplikují různé jednotky a analytické metody, a navíc jsou zde i rozdíly napříč populacemi. V geograficky nedaleké německé populaci činila prevalence Lp(a) > 30 mg/dl v poměrně rozsáhlé studii takřka 53 000 osob přijatých do nemocnice asi 26 % (32), v jiných studiích se stejný údaj pohyboval zhruba mezi 7–26 %, výše citované velké epidemiologické studie nalézaly hodnoty spojené s již signifikantně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem obvykle někde mezi 20–30 % svých souborů.

Ohledně situace v české populaci se nám žádná publikovaná data nepodařilo nalézt. Pokusili jsme se tedy tento údaj odhadnout na základě dat v informačním systému FN v Plzni, která jsme zároveň porovnali s našimi existujícími registry pacientů hospitalizovaných pro některou z KV chorob. Zároveň nás zajímalo, jaká asi bude úroveň detekce této dyslipidemie u skupin pacientů, kde je tento údaj potenciálně relevantní. Celkově bylo ve FN Plzeň mezi roky 2003 a 2023 provedeno více než 34 000 stanovení (což by působilo jako poměrně velké množství), nicméně u opravdu velkého počtu pacientů tak bylo dosti zbytečně učiněno opakovaně (bylo možno najít i pacienta, kterému byl Lp(a) stanoven v průběhu let až 40×!). Tudíž obecně status Lp(a) se nám podařilo zjistit u 15 529 osob. Jak často byl tento parametr stanoven u pacientů s některými KV chorobami, nám udává tabulka 1. V souhrnu tento poměr nečinil více než 8,2 % z celkového počtu více než 43 681 pacientů v našem registru. Prevalence Lp(a) ≥ 125 nmol/l činila asi 24 %. Nejvyšší prevalenci jsme našli u pacientů s ICHS (≈ 27 %). Tento výsledek však klesl na ≈ 14 %, pokud jsme jako kritérium použili ≥ 200 nmol/l; lze totiž dosti předpokládat, že právě pacienti s ICHS mající Lp(a) ≥ 200 nmol/l budou asi první skupinou, u nichž by se eventuální léčebná intervence mohla provádět.

Závěry pro praxi

Souhrnně lze asi konstatovat, že Lp(a) již nyní působí jako velmi nadějný kauzální faktor, jehož intervencí bychom teoreticky mohli v budoucnosti dosáhnout snížení rizika incidence KV příhod, a tak i zlepšení celkového „kardiovaskulárního zdraví“ v populaci. Optimista dokonce může věřit, že se konečně jedná o onen „svatý grál“ v podobě nového ovlivnitelného RF, který hledáme již více než 30 let. Při pohledu na překvapivé množství léčebných substancí, které jsou již ve vývoji, nelze popřít, že i farmaceutický průmysl tomuto faktoru věří (čemuž odpovídá i jisté enormní množství investovaných prostředků). Na druhé straně je pro úplnost nutno zmínit i pesimistický scénář (a nebylo by to bohužel poprvé, kdy něco podobného nastalo). Může se totiž nakonec ukázat, že Lp(a) je sice kauzální faktor etiopatogeneze KV chorob, jehož terapeutická manipulace však nepovede k žádnému klinicky smysluplnému efektu. Je asi ale již na místě, abychom se v klinické praxi tímto faktorem zabývali daleko více, než je tomu doposud, přinejmenším z hlediska jeho detekce, která je zatím opravdu nevalná. A pokud se v již blízké budoucnosti prokáže skutečný přínos snižování Lp(a), bude zřejmě potenciální cílová skupina příslušné léčby poměrně rozsáhlá.

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 programem Cooperatio – Cardiovascular Science. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** Protokoly studií, z nichž vychází vlastní data uvedená v tomto textu byly projednány a schváleny lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň.

LITERATURA

1. Berg K. A New Serum Type System in Man – The LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-82.
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994;15:1300-31.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-53.
4. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-46.
5. Vrablík M, Cífková R, Freiburger T, et al. Stanovisko ČSAT ke Konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu: Lipoprotein(a) při aterosklerotických kardiovaskulárních onemocněních a aortální stenóze. *AtheroRev.* 2023;8:66-76.
6. Bláha V. Lipoprotein(a) – the cardiovascular risk factor: significance and therapeutic possibilities. *Vnitřní lékařství.* 2019;64:1160-8.
7. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55:2160-7.
8. Mehta A, Jain V, Saeed A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis.* 2022;349:42-52.
9. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology / American Heart Association.* 1992;12:1214-26.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama.* 2009;301:2331-9.
11. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018;392:1311-20.
12. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis.* 2022;349:36-41.
13. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research.* 2016;57:1953-75.
14. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail.* 2016;4:78-87.
15. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74:54-66.
16. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J.* 2021;42:2186-96.
17. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) (Lipoprotein(a)) Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2019;50:3532-9.
18. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:304-10.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63:470-7.
20. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74:2982-94.
21. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11:e001696.
22. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *Journal of lipid research.* 2016;57:1751-7.
23. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139:1483-92.
24. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020;41:4245-55.
25. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine.* 2022;387:1855-64.
26. Tsimikas S, Karwadowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine.* 2020;382:244-55.
27. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2023;330:1042-53.
28. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *Jama.* 2023;330:2075-83.
29. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, Platt C, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation.* 2023;147:242-53.
30. Doerfler AM, Park SH, Assini JM, et al. LPA disruption with AAV-CRISPR potentially lowers plasma apo(a) in transgenic mouse model: A proof-of-concept study. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022;27:337-51.
31. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019;289:206-13.
32. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, Hinse D, Mellwig KP. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017;12:55-9.

**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

ON-LINE kongres Interní medicíny pro praxi



2024

Získejte z pohodlí domova
» až **6 kreditů** «
do systému vzdělávání ČLK

Programové bloky

Interní medicína pro praxi I

- Nová nomenklatura NAFLD teoreticky i prakticky – Šmíd V.
- 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.
- Využití umělé inteligence v medicíně – Misař M.

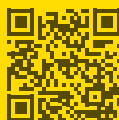
Interní medicína pro praxi II

- Interní předoperační vyšetření – pohled internisty – Monhart Z.
- Interní předoperační vyšetření – pohled anesteziologa – Náhlíková K.
- Posudková činnost internisty – Sládková P.
- Akutní ambulantní uroinfekce – Emmer J.
- Portfolio Onapharm ve světle mezinárodních doporučených postupů – Emmer J.
Prezentace podpořena společností Onapharm s. r. o.
- Konopí, THC a CBD a jejich lékové interakce – Suchopár J.

Interní medicína pro praxi III

- Diferenciální diagnostika anémií – Vodička P.
- Diferenciální diagnostika poruch vybraných minerálů – Monhart Z.
- Metabolické účinky gliflozinů – Krčma M.
- Glifloziny a kardiovaskulární systém – Homolová Jurková J.
- Glifloziny a další účinky – Karásek D.
- Nápoje a lékové interakce – nečekané změny – Suchopár J.

Registrujte se na
<https://www.vysilame.tv/interna> →



PARTNEŘI:



9. května až
31. října 2024



ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

AKREDITACE dle nových pravidel ČLK

- Každý **programový blok** je ohodnocen **2 kredity**, které získáte po úspěšném složení autodidaktického testu.
- Celkem můžete získat **až 6 kreditů**.
- Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

CENA

- Registrační poplatek je **700 Kč**
a zahrnuje 3 programové bloky.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc
- Bc. Dominika Reková
+420 770 158 643, rekova@solen.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy

Štěpán Šembera, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou dostupné v klinické praxi již 35 let a za dobu jejich používání se staly velmi často předepisovanou medikací. V některých zemích je užívá okolo 10 % populace. Je tomu tak pro jejich schopnost nejúčinněji potlačovat produkci kyseliny chlorovodíkové žaludeční sliznicí a tím efektivně léčit zejména vředovou chorobu gastroduodena a gastroezofageální refluxní chorobu. Dále jsou tyto léky široce využívány v prevenci těchto nemocí i při léčbě funkční dyspepsie. Zdánlivě příznivý bezpečnostní profil těchto léků získal při jejich širokém nasazení v populaci za posledních 15 let významné trhliny. Užívání PPI je spojeno s rizikem vzniku klostridiové kolitidy, s akutním i chronickým renálním poškozením, osteoporotickými frakturami i malabsorpcí některých mikronutrientů. Rizika spojená s užíváním PPI by měla předepisující lékaře vést ke správně vedené farmakoterapii.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, vředová choroba gastroduodena, refluxní ezofagitida, *Helicobacter pylori*, funkční dyspepsie, nežádoucí účinky, komplikace.

When to use proton pump inhibitors

Proton pump inhibitors (PPIs) have been available in clinical practice for 35 years, and during the time of their use, they have become a very frequently used medication. In some countries, around 10% of the population uses them. This is due to their ability to most effectively suppress the production of hydrochloric acid by the gastric mucosa, thereby treating primarily peptic ulcer disease of the gastroduodenum and gastroesophageal reflux disease. Furthermore, these drugs are widely used in the prevention of these diseases and in the treatment of functional dyspepsia. The seemingly favorable safety profile of these drugs has acquired significant flaws with their widespread use in the population over the last 15 years. The use of PPIs is associated with the risk of developing clostridial colitis, acute and chronic renal injury, osteoporotic fractures, and malabsorption of some micronutrients. The risks associated with the use of PPIs should lead prescribing doctors to properly managed pharmacotherapy.

Key words: proton pump inhibitors, gastroduodenal ulcer disease, reflux esophagitis, *Helicobacter pylori*, functional dyspepsia, side effects, complications.

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou léky, které jsou již mnoho let rutinně využívány v běžné klinické praxi pro svou schopnost velmi dobře snižovat intragastrické pH. Míra použití PPI je velmi vysoká, tyto léky dlouhodobě užívá v některých západních zemích okolo 10 % dospělé populace. V Anglii jsou PPI dokonce druhý nejpředepisovanější lék. Velmi časté využití PPI je důvodem, proč jsou sledovány možné nežádoucí účinky spojené s užíváním těchto léků a ty jsou důvodem k opatrnosti při preskripci.

Profil skupiny

Omeprazol byl schválen pro klinické použití a začal se v klinické praxi užívat před 35 lety, v roce 1989. Od té doby byly na trh uvedeny další molekuly z rodiny inhibitorů protonové pumpy (PPI), a sice esomeprazol, lansoprasol, pantoprazol, rabeprazol a dexlansoprazol, přičemž poslední jmenovaný v ČR není registrován.

PPI jsou acidolabilní slabé báze, účinná látka musí být před prostředím žaludku chráněna acidorezistentním obalem tak, aby dosáhla tenkého střeva. Produkují se proto jako potahované tablety nebo

Omeprazol STADA



ZASAHUJE NEŽÁDOUCÍ OHNISKA

- Inhibitor protonové pumpy, který blokuje tvorbu žaludeční kyseliny
- K léčbě a prevenci relapsu žaludečních a duodenálních vředů a refluxní ezofagitidy
- Lze používat do kombinace s NSA jako prevenci a léčbu žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSA
- Ve formě enterosolventních tvrdých tobolek

Zkrácená informace o přípravku: Omeprazol Stada 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Indikační skupina: inhibitory protonové pumpy. **Složení:** Jedna tobolka obsahuje omeprazolium 20 mg. **Indikace:** Dospělí: k léčbě duodenálních vředů, prevenci relapsu duodenálních vředů, léčbě žaludečních vředů, prevenci relapsu žaludečních vředů, eradikaci *Helicobacter pylori* (H. pylori) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky, léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID, prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů, léčbě refluxní ezofagitidy, dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou, léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu, léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu. Pediatrická populace: Děti starší než 1 rok a ≥10kg: léčba refluxní ezofagitidy, symptomatická léčba pálení žáhy a kyselý regurgitace u refluxní choroby jícnu. Děti starší než 4 roky a dospívající: léčba duodenálních vředů způsobených H. pylori v kombinaci s antibiotiky. **Dávkování a způsob užívání:** Dospělí: doporučená denní dávka je obvykle 20 mg jednou denně. Děti: obvykle 10–20 mg. Podrobné dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Omeprazol se nesmí podávat současně s nelfinavirem. **Interakce:** např.: léčivé látky s absorpcí závislou na pH, nelfinavir, atazanavir, digoxin, klopidogrel aj. Pro více informací viz SPC. **Hlavní nežádoucí účinky:** bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni). **Upozornění:** V přítomnosti alarmujících symptomů, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna, při podezření na žaludeční vřed je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmiřňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení diagnózy. Nezbytné souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy vyžaduje opatrnost a pečlivé klinické monitorování, dávka 20 mg se nesmí překročit. Některé děti s chronickými chorobami mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ale dlouhodobá léčba se nedoporučuje. Omeprazol inhibuje CYP2C19. **Těhotenství a kojení:** Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství, je vylučován do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojení při užívání doporučených dávek. **Balení na trhu:** 30 a 100 tobolek. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 10. 3. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 611 18 Bad Vilbel, Německo. **Registrační číslo:** 09/440/09-C

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.

želatinové kapsle. Mechanismus účinku PPI spočívá v kovalentní vazbě na H⁺/K⁺ ATPázu, čímž dojde k její úplné blokadě. Syntéza nového enzymu buňce zabere až 46 hodin. Léky s takto robustním mechanismem suprese sekrece bazí mají své limity ve farmakokinetické rovině, ty vysvětlují nedostatečný klinický účinek u některých nemocných. PPI může blokovat H⁺/K⁺ ATPázu pouze v případě, že je tato pumpa exprimována na luminální membráně buňky. K tomu dochází až na základě stimulace potravou. Nikdy nedochází k expresi všech H⁺/K⁺ ATPáz na membranózní pól buňky, ve skutečnosti jich buňka „vystavuje“ asi 2/3. Dalším úskalím je velmi krátký poločas účinku léků, který se pohybuje mezi 0,5 až 1 hodinou u omeprazolu, nejvýše však dosahuje 2 hodin (rabeprazol, pantoprazol). A nakonec i čas, ve kterém léčivo dosahuje maximálních plazmatických koncentrací, je také variabilní, u omeprazolu je 0,5 až 3,5 hodiny, u pantoprazolu 2–3 hodiny, u rabeprazolu 2–5 hodin. Z toho vyplývá náročnost načasování užití léku před prvním denním jídlem a podává vysvětlení pro případný nedostatečný efekt. To také vysvětluje, proč je vhodné nemocnému s nedostatečným efektem léku doporučit delší odstup jídla od užití léku, namísto tradiční půlhodiny až 1 hodinu. S tímto však lze pracovat pouze u symptomatických nemocných, kteří jsou motivováni odkládat takto dlouho první denní jídlo. Další strategií, jak čelit těmto úskalím, je navýšit dávkování léku na 2x denně, eventuálně změnit lék za jiný ze skupiny PPI (1).

Dle některých studií na zvířatech i lidech je patrné, že blokáda H⁺/K⁺ ATPázy kovalentní vazbou PPI není ireverzibilní. Obnovení sekrece kyseliny chlorovodíkové bylo u lidí pozorováno po efektivní léčbě omeprazolem již po 24 hodinách. Pouze u pantoprazolu se tato doba pohybuje až v délce odpovídající syntéze nových enzymů (46 hodin) (2).

Všechny PPI jsou v játrech více či méně metabolizovány cytochromem P450 2C19, viz tabulka 1. Metabolická aktivita jedinců pro CYP2C19 je zásadní pro efektivitu léčby PPI. V kavkazské populaci je asi 3 % pomalých metabolizátorů, kdežto ultrarychlých a rychlých metabolizátorů je v populaci 32 %. Medián intragastrického pH je u těchto rychlých metabolizátorů při užití PPI 3–4, u osob se střední úrovní metabolismu 4–5 a u pomalých metabolizátorů 6. Menší vliv variant v CYP2C19 v populaci byl pozorován u esomeprazolu a rabeprazolu. U omeprazolu a esomeprazolu je pozorována inhibice CYP2C19 v čase, což vede k navyšování plazmatických hladin a prodlužování biologického poločasu (3).

Stran interakce s jinými léky je omeprazol nejvíce rizikový, typická interakce nastává s klopidogrelem, u nějž dochází ke snížení efektu, naopak pantoprazol se jeví stran interakcí s jinými léky jako nejbezpečnější. Nicméně na toto téma proběhla jedna randomizovaná zaslepená

studie, která prokázala dobrý gastroprotektivní efekt omeprazolu, aniž by byl pozorován zvýšený výskyt trombotických příhod (4).

Indikace

Snížení gastrického pH má přínos při prevenci a léčbě peptického vředu spolu s jeho hlavní komplikací – krvácením, při eradikaci *Helicobacter pylori*, při léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu, při léčbě gastroezofageální refluxní choroby včetně Barrettova jícnu a v případě funkční dyspepsie spojené s hyperaciditou.

Výčet terapeutických indikací popsany v SPC (Souhrn údajů o léčivém přípravku) se pro jednotlivá léčiva ze skupiny PPI liší. Nejuzší jsou pro pantoprazol a rabeprazol, které lze použít dle SPC při léčbě vředové choroby gastroduodena, erozivní refluxní ezofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu. Omeprazol, esomeprazol a lansoprazol lze nadto indikovat při prevenci vředové choroby gastroduodena u rizikové populace, prevenci vzniku peptického vředu v souvislosti s užitím nesteroidních antirevmatik (NSAID) a při léčbě refluxní choroby gastroduodenální bez refluxní ezofagitidy. Ostatní použití těchto léků je třeba vnímat jako „off-label“, tedy i například v situaci, kdy lék podáváme při léčbě funkční dyspepsie. PPI v léčbě eosinofilní ezofagitidy či chronické pankreatitidy s pankreatickou substitucí jsou specifické indikace, které nebudou v tomto textu blíže komentovány.

Indikace léčby PPI je v případě léčby vředové choroby gastroduodena podložena silnými argumenty. Metaanalýza 30 dvojitě zaslepených randomizovaných zkoušek prokázala o 15 % lepší zhojení ulcerace žaludku či duodena při použití omeprazolu v porovnání s cimetidinem či ranitidinem ($p < 0,001$) po 2 týdnech léčby (5). V případě krvácení do horní části trávicího traktu je doporučeno podání vysoké dávky PPI intravenózně, ve studiích bylo prokázáno, že tento režim vede k nižšímu výskytu krvácení či stigmat krvácení při endoskopii (Forrest I a IIA a IIB). Popsané dávkování tedy vede k menší potřebě endoskopické léčby. Studie však neprokázaly nižší četnost úmrtí v souvislosti s krvácením, méně recidiv krvácení či menší potřebu chirurgického řešení krvácení (6). Délka léčby ulcerace pomocí PPI závisí na charakteristice ulcerace (velikost, komplikace, etiologie...) a je určena gastroenterologem. Léčba obvykle trvá 1–3 měsíce.

Jednou z nejčastějších a zároveň nejproblematictějších indikací léčby PPI zůstává takzvaná gastroprotektce, tedy prevence vzniku vředu a recidivy vředu v souvislosti s rizikovými situacemi (7). Různá doporučení navrhuji užití PPI jako prevenci vředové choroby v těchto případech:

Tab. 1. Farmakokinetické vlastnosti PPI

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biologická dostupnost, %	30–40	64–90	80–85	77	52
Čas dosažení maximální plazmatické hladiny (hodiny)	0,5–3,5	1,5	1,7	2–3	2–5
Vazba na proteiny, %	95	97	97	98	96,3
Biologický poločas, hodiny	0,5–1	1–1,5	1,6	1–1,9	1–2
Primární exkrece	Játra	Játra	Játra	Játra	Játra
Metabolismus v játrech	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	Neenzymatická clearance (malý vliv CYP2C19)

- nemocní užívající 2 a více antitrombotik (8),
- nemocní užívající kyselinu acetylosalicilovou (ASA) s antikoagulanciem (9),
- nemocní užívající duální antiagregační léčbu (10),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě vyžadující léčbu NSAID (11, 12),
- nemocní užívající NSAID, kteří mají střední nebo vysoké riziko krvácení (anamnéza ulcerace, věk vyšší než 65 let, vysoké dávky NSAID, kombinace s ASA, kortikoterapií, antikoagulací) (13),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě nebo nemocní s vícečetnými rizikovými faktory pro krvácení do trávicí trubice (vysoký věk, antikoagulační terapie, kortikoterapie, terapie NSAID vč. ASA, infekce *H. pylori*), kteří vyžadují antitrombotickou léčbu (14).

Tato pravidla lze zjednodušeně a empiricky vyjádřit pomocí akronymu TUNA2, který se k tomu začal používat:

- Thienopyridiny
- Ulcerace
- NSAID
- Aspirin
- Antikoagulace

Pokud nemocný splňuje 2 a více rizikových faktorů, prevence vzniku ulcerace pomocí PPI je indikována.

Tato doporučení jsou založena na slabých důkazech a spíše odrážejí názor expertů.

Pro úspěšnou eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. p.*) je PPI zásadní. Kvalitní studie prokázaly, že použití PPI dosahuje vyšší míry eradikace *H. p.* oproti H2 blokátorům. To se přisuzuje zlepšení dostupnosti acidolabilních antibiotik a potencionálně i inhibičnímu efektu na množení bakterie (1). Diskuze se vede o dávce PPI, která má být užitá. Teoreticky platí, že při vyšším pH žaludku se dosahuje vyšší míry eradikace *H. pylori*. Některé studie, které porovnávaly léčbu esomeprazolem 20 mg 2x denně vs. esomeprazol 40 mg 2x denně prokazují, že vysokodávkové schéma může mít kladný efekt na eradikaci *H. p.* (15, 16). Studie z evropského registru eradikace *H. pylori* (HpEurReg) ukazují zvyšování dávky PPI v užívaných schématech v některých částech Evropy (17).

Gastroezofageální choroba jícnu

PPI při léčbě refluxní ezofagitidy jsou efektivnější než H2 blokátory, ev. než kombinace H2 blokátoru s prokinetikem (26 RCT v součtu zahrnující 4 032 nemocných, poměr šancí – RR 0,51, 95% konfidenční interval CI 0,44–0,59). H2 blokátor je nicméně v porovnání s placebem také efektivní (10 RCT, 1241 nemocných, RR 0,74, 95% CI = 0,66–0,84) (18). PPI jsou také efektivní pro udržení zhojené refluxní ezofagitidy v terénu trvajícího refluxu. Ve studii zkoumající endoskopický relaps onemocnění po iniciálním zaléčení omeprazolem (40 mg/den) následovaným udržovací léčbou ranitidin udržel remisi během 1 roku u 49 % nemocných, kdežto omeprazol u 80 % nemocných, $p = 0,003$ (19). V případě neerozivní refluxní choroby je efektivita PPI nižší z řady důvodů (vliv dysmotility horní části trávicí trubice, duodeno-gastro-

-ezofageální reflux, viscerální hypersenzitivita). PPI vs. placebo jsou efektivní s RR = 0,71, 0,65–0,78, H2 blokátory vs. placebo mají taktéž pozitivní efekt s RR = 0,78, 0,62–0,97.

Funkční dyspepsie

Funkční dyspepsie představují různé symptomy spojené s horní částí trávicí trubice (jako jsou pocity plnosti, nechutenství, tlaku po jídle či bolestivosti v epigastriu) s negativním endoskopickým nálezem, které se nepodaří vysvětlit jinak, během 6 měsíců vyšetřování. Tyto potíže jsou častým důvodem návštěvy gastroenterologa, praktického lékaře či internisty. Již randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie z roku 1998 prokázala, že omeprazol přinese úplnou úlevu od obtíží při funkční dyspepsii signifikantně častěji než placebo (38 % vs. 28 %, $p = 0,002$) (20). PPI lze tedy u nemocných s funkční dyspepsií v terapii zvažovat, minimálně je však potřeba mít na mysli, že jde o „off-label“ použití. Dále je vhodné zvážit užití H2 blokátoru, který má pro toto použití indikaci v SPC. U nemocných, kterým PPI nepřinese žádnou úlevu od obtíží typu funkční dyspepsie, je jejich další preskripce zbytečná, protože se jedná v tomto případě o symptomatickou terapii. Léčit funkční dyspepsii pomocí PPI doporučuje Britská společnost pro gastroenterologii s upřesněním, že onemocnění nereaguje na podávání vyšších dávek léků, je tedy doporučeno užívat nízké dávky (21).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde doporučuje tyto indikace spolu s časovým faktorem – viz tabulka 2.

Nežádoucí účinky

V posledních dekádách se hromadí varovné informace ohledně nevhodného nadužívání PPI. Ty vycházejí jednak z velmi četného používání PPI a jednak z četných zpráv o nežádoucích účincích. Dle populačních studií tyto léky používá v některých zemích 7–15 % všech obyvatel, v případě lidí starších 70 let to může být i 40 % (22). Situaci v České republice můžeme ilustrovat na datech z NZIS (Národní zdravotnický informační systém), dle kterých se množství předepsaných PPI za posledních 15 let zdvojnásobilo a v roce 2022 dosáhlo více než 300 milionů průměrných denních udržovacích dávek PPI, což v přepočtu odpovídá 8 % populace užívajících PPI vč. dětí. Jde o veřejná data, která nebyla publikována v recenzované vědecké studii. Práce brněnských autorů z roku 2020 na datech do roku 2018 ukazuje obdobná data (23). Nadto, z analýzy dat ze zdravotních záznamů ze Spojených států z let 2002–2009 nebyla u 62 % všech ambulantních pacientů užívajících PPI zjevná diagnóza indikující užití PPI ani obtíže vyžadující PPI ani riziková ko-medikace vyžadující PPI.

Bezpečnostní profil PPI se zpočátku jevil velmi dobře a i nyní již známé nežádoucí účinky užívání PPI jsou relativně málo časté. Avšak v situaci, kdy tyto léky užívá okolo 10 % populace, přičemž u značné části těchto nemocných lze dávku léku snížit nebo jej zcela vysadit, postihují v absolutních hodnotách zbytečně mnoho nemocných.

Riziko osteoporózy a patologických fraktur

Riziko fraktur je způsobeno indukovanou hypochlorhydrií, která vede ke zvýšení osteoklastické aktivity, dále může docházet k ovlivnění

Tab. 2. Indikace inhibitorů protonové pumpy

Indikace léčby PPI	Klinické situace
Jednoznačně indikované k dlouhodobé léčbě (> 8 týdnů)	Barrettův jícen Klinicky významná refluxní ezofagitida (LA klasifikace C/D) Stenóza jícnu při refluxní chorobě jícnu Zollinger-Ellisonův syndrom Eosinofilní ezofagitida Gastroprotektce u nemocných užívajících ASA nebo NSAID Prevence progresu idiopatické plicní fibrózy
Podmíněně indikované k dlouhodobé léčbě	Neerozivní refluxní choroba jícnu reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Funkční dyspepsie reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Symptomy horních dýchacích cest a laryngu způsobené refluxem reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Refrakterní steatorea u nemocných s chronickou pankreatitidou a pankreatickou insuficiencí při substituci pankreatickými enzymy Sekundární prevence žaludečního a dvanáctníkového vředu u nemocných bez protidestičkové léčby
Nejsou indikované k dlouhodobé léčbě	Neerozivní refluxní choroba jícnu bez dlouhodobě trvající reakce na vysokou dávku PPI Funkční dyspepsie bez dlouhodobě trvající reakce na PPI Léčba kortikoidy při absenci léčby ASA nebo NSAID Prevence re-krvácení do trávicího traktu z jiných příčin než: vředová choroba včetně erozí žaludku a duodena, erozivní ezofagitida
Jednoznačně indikované k akutní léčbě (< 8 týdnů)	Eradikace <i>Helicobacter pylori</i> Prevence stresového vředu u nemocných na jednotce intenzivní péče s rizikovými faktory Nedošetřená refluxní choroba jícnu / dyspepsie Léčba vředu žaludku či duodena vyvolané NSAID
Podmíněně indikované k akutní léčbě	Úvodní léčba nebo léčba v případě obtíží u neerozivní refluxní choroby jícnu Úvodní léčba funkční dyspepsie Nedošetřená dyspepsie Prevence vředu po skleroterapii či ligaci jícnových varixů Prevenec re-krvácení z lacerací při Mallory-Weissově syndromu
Není indikace podání PPI	Empirická léčba laryngo-faryngeálních obtíží Akutní neurčená břišní bolest Akutní nauzea a zvracení u něž se nepředpokládá souvislost s refluxní chorobou jícnu či ezofagitidou Jakékoliv izolované příznaky z dolního trávicího traktu

příštinných tělísek s jejich hyperplazií a nakonec může být poškozena solubilizace vápníku, která vede k malabsorbci. Rozsáhlá studie případů a kontrol (case control study) z Koreji analyzovala 2388 137 pacientů starších 50 let, kdy byly porovnávány uživatelé PPI s nemocnými užívajícími H2 blokátory. Celkem bylo zjištěno 78 465 osteoporotických fraktur (3,3 %). U nemocných, kteří PPI užívali déle než 1 rok, byl poměr šancí výskytu komplikace (odds ratio, OR) 1,42, CI 95% 1,32–1,52 (24). Další obdobné studie ukazují, že riziko fraktury roste s dobou užívání PPI, naopak je nízké u mladých nemocných. U krátkodobé léčby (do 26 týdnů) nebyl v randomizované studii prokázán vliv na kostní metabolismus (25).

Akutní a chronické postižení ledvin

Na vzniku poškození ledvin se PPI spolupodílí indukci akutní intersticiální nefritidy (AIN). Při dlouhodobém působení tento typ poškození vede k chronické intersticiální fibróze. Tři studie ukazují na spojitost mezi užíváním PPI a akutním renálním poškozením. V jedné bylo nalezeno v záznamech pojišťovny 854 případů akutního renálního poškození, které byly srovnány s 3 289 kontrolami. Preskripce PPI 90 dní před výskytem renálního postižení byla spojena s mírou rizika OR 1,72; 95% CI, 1,27–2,32; $P < 0,001$ (26). Ve studii případů a kontrol z Nového Zélandu bylo srovnáváno 46 nemocných s prokázanou AIN s 460 kontrolami a užití PPI mělo riziko vyjádřené poměrem šancí výskytu OR 5,16; 95% CI, 2,21–12,05; $P < 0,001$ (27). Kanadská populační studie sledovala 290 592 uživatelů PPI starších 66 let a spojila je se stejným počtem kontrol a pátrala ve 120 denním intervalu od zahájení léčby PPI po hospitalizaci pro akutní renální poškození s výsledkem 13,49 vs. 5,46 na 1000 paciento-roků (HR, 2,52;

95% CI, 2,27–2,79) v neprospěch PPI (27). Chronické renální postižení je popisováno například ve studii případů a kontrol z USA, kde bylo 4 711 případů spojeno s 18 023 kontrolami a poměr šancí výskytu OR byl 1,1, 95% CI 1,05–1,16 (28). Prospektivní studie sledující 10482 nemocných po dobu téměř 14 let odhalila, že 322 uživatelů PPI mělo vyšší riziko vzniku chronického renálního poškození (OR 1,45, 95% CI 1,11–1,9). Ze studie plyne 10leté riziko chronického renálního poškození u uživatelů PPI 11,8 % vs. 8,5 % u nemocných bez PPI, absolutní rozdíl rizik jsou tedy 3,3 procentní body. Riziko bylo závislé na užívané dávce (29).

Gastrointestinální infekce

Absence kyseliny chlorovodíkové v žaludku může vést k bakteriálnímu přerůstání v tenkém střevě a zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, zejména klostridiové kolitidy. To mimo jiné prokázala randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která zařadila 17 598 nemocných užívajících pantoprazol 40 mg denně a sledovala je 3 roky. Poměr šancí na získání klostridiové kolitidy byl OR 1,33, 95% CI 1,01–1,75. Na každých 301 pacientů vystavených léčbě PPI tak vzniká jeden případ klostridiové kolitidy (30).

Deficit mikronutrientů

Některé studie poukazují na možný deficit vitamínu B12 a hypomagnesemii při dlouhodobém užívání PPI (25).

Na jedné straně jsou publikované práce poukazující na možné nežádoucí účinky PPI studie nižší kvalitativní kategorie, neschopné prokázat kauzalitu. Na straně druhé jde o nežádoucí účinky mnohdy



Nolpaza – ochrana žaludku ve dne i v noci

Vaše volba pro prevenci a léčbu refluxní choroby jícnu^{1,2,3}



Nolpaza[®]

20 mg, 40 mg enterosolventní tablety

pantoprazolum

NOLPAZA Zkrácená informace o přípravku

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

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

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

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

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

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

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/779
186 00 Praha 8 – Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Sil. Med. 3/2024, Czech Republic, 20241-J-A-420

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

s významným dopadem na zdraví nemocných. S ohledem na množství užívaných PPI napříč populací by měly být možné nežádoucí účinky brány v potaz a podtrhují tak význam správné farmakoterapeutické praxe. Jsou důvodem, proč by měl každý lékař/lékařka zajistit, aby jeho nemocní dostávali PPI pouze při jasné indikaci, pouze po jasně definované dobu do dosažení cíle léčby (např. vymizení peptických obtíží). U nemocných, kteří dostávají PPI z preventivních důvodů, je nutné používat nejnížší možnou dávku. U chronických uživatelů PPI by měly být zvažovány pravidelné densitometrie u starších nemocných, kontroly renálních funkcí, případně měření hladin mikronutrientů. H2 blokátory (famotidin) se jeví z hlediska nežádoucích účinků jako bezpečnější, proto je vhodné zvážit záměnu PPI za ně (např. u funkční dyspepsie, refluxní choroby jícnu, gastroprotektce).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde navrhuje tyto postupy:

1. U všech nemocných užívajících PPI by měl (praktický) lékař/lékařka pravidelně přehodnocovat platnost indikace PPI.
2. U všech nemocných bez jasné indikace k užívání PPI by měl být proveden pokus o vysazení léku.
3. U většiny nemocných užívajících PPI 2x denně by mělo být zváženo snížení dávkování na 1x denně.
4. Vysazování PPI by nemělo být zvažováno u nemocných s komplikovanou gastroezofageální refluxní chorobou (závažná erozivní ezofagitida, ulcerace, stenóza), Barrettovým jícnem, eozinofilní ezofagitidou nebo idiopatickou plicní fibrózou.
5. Riziko krvácení v horní části GIT by mělo být u uživatelů PPI před jejich případným vysazením posuzováno individuálně. U nemocných

s vysokým rizikem krvácení z horního GIT by nemělo být uvažováno o vysazení PPI.

6. Nemocní, kteří přerušují dlouhodobou léčbu PPI, by měli být informováni o možném vzniku dočasného zhoršení symptomů vznikajících vlivem hypersekrece kyseliny chlorovodíkové (rebound fenomén).
7. Při vysazování PPI lze zvolit náhlé úplné vysazení léku i postupné snižování dávky.
8. Rozhodnutí vysadit PPI by mělo být založeno výhradně na absenci indikace pro užívání PPI, a nikoli na základě obav ze vzniku nežádoucích účinků. Přítomnost nežádoucích účinků nebo jejich historie u aktuálního uživatele PPI není nezávislým důvodem pro vysazení PPI. Podobně by přítomnost základních rizikových faktorů pro rozvoj nežádoucích účinků spojených s užíváním PPI neměla být nezávislým důvodem pro vysazení PPI (22).

Závěr

Inhibitory protonové pumpy jsou léky s dosud nejlepším účinkem na potlačení produkce žaludeční kyseliny. Používají se zejména k léčbě vředové choroby gastroduodena, refluxní esofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu – v těchto indikacích mají lepší výsledky v porovnání s jinými léky. Velmi dobrá efektivita a zdánlivá neškodnost těchto léků vedla k jejich velmi širokému využívání. Nicméně používání PPI s sebou potenciálně nese závažné nežádoucí účinky, mezi které patří klostridiová kolitida, osteoporóza, akutní i chronické renální postižení a malabsorpce vitamínu B12 a magnesia. I vzhledem k těmto možným nežádoucím účinkům by měla být každá indikace preskripce PPI, i ta započatá v minulosti, řádně přehodnocena.

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:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
2. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
3. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-60.
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
5. Eriksson S, Långström G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(5):467-75.
6. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2010 [cited 2023 Dec 15];2010(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769021/>
7. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(9):1159-72.
8. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-58.
9. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101-13.
12. Barkun AN, Almadí M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805-22.
13. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38.
14. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33.
15. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
16. Sheu B-S, Kao A-W, Cheng H-C, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):283-8.
17. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
18. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD003244.
19. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A Comparison of Five Maintenance Therapies for Reflux Esophagitis. *N Engl J Med*. 1995;333(17):1106-10.

20. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(11):1055-65.
21. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723.
22. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1334-42.
23. Kroupa R, Katinova I, Pavlik T, et al. Incidence trends of esophageal cancer in the Czech Republic by histological subtype and stage and prescription rate of acid suppressing drugs. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101853.
24. Park J-H, Lee J, Yu S-Y, et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):407.
25. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2023;80(8):487-94.
26. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):150.
27. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *Can Med Assoc Open Access J.* 2015;3(2):E166-71.
28. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):112.
29. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46.
30. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-691.e2.

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.**

ODBOBNÝ 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**

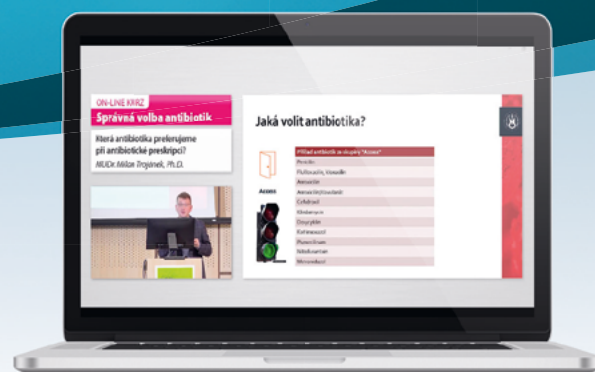
TERMÍN

prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

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

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína
pro praxiPedie
pro praxi

Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů

Petra Mináriková

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou chronická, zánětlivá střevní onemocnění medikamentózně a chirurgicky nevléčitelná. V posledních 20 letech došlo k dramatickému vývoji především léčby medikamentózní. V biologické léčbě byly zavedeny nové preparáty s mechanismem účinku cíleným na molekuly s klíčovým postavením v patogenezi idiopatických střevních zánětů.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, medikamentózní léčba, biologika, malé molekuly.

Biological and innovative therapies of inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic, inflammatory bowel disease medically and surgically incurable. In the last 20 years, there has been a dramatic development, especially of medicamentous treatment. In biological therapy, new agents have been introduced with a mechanism of action targeted on molecules of key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, drug treatment, biologics, small molecules.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease), mezi které řadíme Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC), jsou chronická, imunitně zprostředkovaná zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Etiologie je dosud neznámá a patogeneze objasněná pouze částečně.

Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem, spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců. Imunitní systém chybně rozpoznává fyziologické mikrobioty v tlustém a tenkém střevě a nesprávně je interpretuje jako patogeny (1).

Onemocnění jsou charakteristická perzistujícím zánětem vedoucím ke komplikacím, které vyžadují opakované hospitalizace, chirurgické zákroky, ale také představují riziko pro vznik kolorektální neoplázie. Průběh obou onemocnění je heterogenní se širokým spektrem projevů střevních i mimostřevních.

Pacienti jsou tak limitováni v běžných životních aktivitách, což má dopad na celkovou kvalitu života nemocných s IBD.

Idiopatické střevní záněty postihují především populace ekonomicky vyspělých zemí. Za poslední dvě dekády došlo k nárůstu incidence a prevalence. V Evropě trpí IBD více než 3,5 milionu lidí, v České republice je celkový počet pacientů s IBD 60 000. Prevalence IBD v České republice stále stoupá a je předpoklad, že do roku 2030 bude dle ÚZIS 78 000 nemocných (2).

Kauzální léčba IBD zůstává stále neznámá.

Základem terapie IBD je léčba medikamentózní, která prošla za posledních 25 let dramatickým vývojem. Do klinické praxe byly kromě dlouhodobě užívaných aminosalicylátů, kortikosteroidů, imunosupresiv, antibiotik a nutriční léčby zavedeny s koncem 20. století první biologické preparáty. Biologika stále prochází značným vývojem, a proto lze současné období označit za éru biologik. V posledním desetiletí s ohledem na pokrok v objasňování patogeneze IBD jsme svědky neustálého vývoje nových léčiv, označovaných příznačně jako léčba inovativní.

V současnosti hlavním cílem léčby IBD již není zvládnutí akutních atak (relapsů) a dosažení klidové fáze (remise) s absencí symptomů, ale tzv. hluboká remise, tj. mimo absence klinických příznaků i absence morfoloických známek onemocnění.

Právě biologika se stala prvními léky, které mají schopnost indukovat i udržet slizniční hojení, které je z hlediska vývoje choroby klíčové.

Farmakoterapie IBD

Farmakoterapie je základem léčby IBD spolu s léčbou nutriční, chirurgickou a také endoskopickou. Léčba je zaměřena na dvě hlavní oblasti. První je tzv. léčba indukční, jejímž cílem je zvládnutí akutního onemocnění, k čemuž využíváme především aminosalicyláty, kortikosteroidy i biologika. Druhou oblastí je léčba udržovací, která je zaměřena na potlačení chronické zánětlivé aktivity a zabránění progresi onemocnění s rozvojem komplikací, opětovnému relapsu a udržení vysoké kvality života bez nutnosti kortikosteroidů. Dosažení tzv. hluboké remise, tj. remise definované morfologicky (vymizení zánětu), ale také endoskopicky, zobrazovacími metodami (CT, MR, UZ) a laboratorně významně snižuje riziko relapsu a komplikací.

Volba vhodného léčebného postupu, ať již medikamentózního nebo chirurgického, je vždy přísně individuální na základě vyhodnocení klinických, morfologických a laboratorních parametrů. Je třeba zhodnotit aktivitu nemoci, její rozsah, výskyt komplikací, mimostřevních projevů a také případná rizika, nežádoucí účinky léčby a identifikovat rizikové pacienty (3).

Biologická léčba

Biologická léčba IBD má za sebou dvacetipětileté období. V současnosti představuje nejefektivnější léčebnou modalitu idiopatických střevních zánětů, přesto však nevede k trvalému vyléčení u většiny pacientů.

Biologická léčiva jsou připravována biotechnologickými postupy pomocí buněčného vektoru, jedná se tedy o proteiny produkované živými organismy. Nejvýznamnější odlišností od klasických léčiv je velikost molekuly, která je podstatně větší. Další odlišností je také selektivita, s jakou zasahují do nitrobuněčných regulací imunitní a zánětlivé odpovědi.

Cílovým působením biologik je molekula, která má klíčové postavení v patogenezi IBD. Biologické preparáty lze dělit do několika skupin, kterými jsou inhibitory TNF α , inhibitory adhezivních molekul $\alpha 4\beta 7$, inhibitory interleukinu IL-12/23.

Mezi indikace biologické léčby u IBD patří:

- neúčinnost nebo netolerance konvenční terapie kortikosteroidy a nebo imunosupresivy u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní CN/UC,
- komplexní perianální píštěle u CN,
- vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CN (časný začátek nemoci, diagnóza před 17. rokem věku, extenzivní postižení tenkého střeva, perianální choroba, rychlá progresie onemocnění do stadia penetrujících komplikací (abscesy, píštěle),
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou střevního zánětu (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episkleritida, iridocyklitida, uveitida, periferní anebo axiální spondylartritida),
- primární sklerozující cholangitida asociovaná s IBD,
- kortikodependence,
- časná pooperační rekurence CN,
- akutní těžká ataka UC neodpovídající na i. v. aplikaci kortikosteroidů (záchranná léčba),

- refrakterní pouchitida,
- podle vývoje léčby, místa zásahu, klinického efektu a nežádoucích účinků je za první generaci biologik považována skupina anti-TNF α . (4).

Blokátory TNF α

TNF α (tumor necrosis factor α) je klíčový prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy a T lymfocyty. Indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6), aktivuje reaktanty akutní fáze, inhibuje apoptózu zánětlivých buněk a zvyšuje tvorbu kolagenu, což má za následek chronické ireverzibilní změny celé střevní stěny v podobě stenóz, rozšíření stěny střeva. Působením TNF α na epitelové buňky dochází ke zvýšení propustnosti střevní bariéry pro ionty a bakteriální antigeny (5).

Mezi anti-TNF α preparáty patří:

Infliximab (IFX)

Chimérická, monoklonální IgG-1 protilátka anti-TNF α . 25 % tvoří myší komponenta, 75 % složka humánní.

Adalimumab (ADA)

je humanizovaná rekombinantní protilátka s nízkou imunogenicitou a tvorbou protilátek (1%).

Golimumab (GOL)

je humánní monoklonální IgG-1 anti-TNF α protilátka.

Inhibitory TNF α stále představují nejvíce užívaná biologika, která mají schopnost indukce a také udržení remise onemocnění. Hlavními limity anti-TNF α léčby je primární a sekundární ztráta efektu a nežádoucí účinky. 20 % pacientů primárně na léčbu neodpovídá, tzv. primární non-respondéři. Klinické odpovědi dosahuje 69 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u Crohnovy choroby, především luminální, je efektivita vyšší (6).

Velkým problémem je tzv. sekundární ztráta odpovědi, ke které dochází až u 30 % pacientů, kteří primárně na léčbu odpověděli. Příčinou se zdá být nepravidelná a individuální clearance podmíněná velikostí molekuly monoklonální protilátky. Vychytávání a odbourávání v retikuloendotelovém systému se mění v čase, což činí fixní dávkování značně obtížným a zásadně odlišným oproti konvenčním léčivům a malým molekulám.

Právě ztráta odpovědi v důsledku neoptimální terapeutické hladiny léčiva zůstává diskutovaným problémem (7).

Strategie biologické léčby je velmi individuální a je postavena na několika faktorech. Těmi základními je znalost patofyziologického procesu zánětu, který je veden několika cestami, které se mohou uplatňovat v různé intenzitě v závislosti na fenotypu nemoci, lokalizaci nemoci a na délce trvání nemoci. Je třeba zvážit riziko vzniku komplikací a chirurgických zákroků.

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD) se pokusil stanovit nové cíle léčby IBD, které jsou za horizontem klinického zlepšení. Jedná se o léčebný cíl komplexní povahy, zahrnující mimo klinické hledisko také zlepšení endoskopické (slizniční hojení), u UC histologii, zlepšení laboratorních parametrů (CRP, fekální kalprotektin), u CN morfologické změny na zobrazovacích metodách (MR, CT, UZ) (8).

Klinickým cílem u CN je normalizace symptomů aktivity zánětu. Významné je pacientovo zhodnocení bolestí břicha a snížení frekvence

stolic. Z hlediska endoskopického hodnocení je klíčové tzv. slizniční zhojení, tj. úprava endoskopického nálezu se zhojením vředů.

V případě UC je nejdůležitějším ukazatelem aktivity nemoci klinická symptomatologie (bolest břicha, krvácení, průjemy) a endoskopický nálezu, tzv. Mayo index. Cílem je snížení celkového Mayo skóre na 2 body a níže a endoskopické zhojení sliznice na Mayo subskóre < 1.

Individuální přístup a terapie šitá na míru – „tailored therapy“

Optimální léčebná strategie je založena na personalizaci, tj. individuální léčbě, jejímž základem je nastavení ideální dávky pro konkrétního pacienta. K individualizaci léčby významně přispívá terapeutické monitorování koncentrace léčiva – therapeutic drug monitoring (TDM) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti drug antibody) proti anti-TNFa lékům. Cílem monitorování je určení optimální dávky biologika, která zajistí dostatečnou hladinu léku v séru, která bude maximálně efektivní a zároveň také bezpečná. Nejvíce doložených informací o monitorování biologik je u infliximabu.

Farmakokinetické monitorování léčiva (TDM) je definováno jako měření tzv. údolních koncentrací léku, tj. koncentrací na konci dávkovacího intervalu, těsně před aplikací („trough level“), na základě kterého dochází k adekvátní úpravě dávky a/nebo dávkovacího intervalu ve snaze optimalizovat léčebný efekt. Neoptimální dávkování preparátu a tvorba anti-TNFa protilátek jsou nejčastějšími příčinami sekundární ztráty odpovědi.

Příčiny primární neúčinnosti, ale také sekundární ztráty efektu léčby mohou být farmakokinetické i farmakodynamické. Nejčastěji se jedná o nedostatečnou koncentraci léčiva v důsledku tvorby protilátek proti léku nebo dochází při vysoké aktivitě zánětu při vysoké koncentraci anti-TNFa k nadměrné konzumaci anti-TNFa protilátek, případně dochází k vysokým ztrátám anti-TNFa proteinů do lumen střeva. Zároveň vlivem nepříznivého katabolického stavu k degradaci bílkovin. Faktory, které tak ovlivňují clearance anti-TNFa preparátů a tím snižují hladinu biologika, jsou sérový albumin, C-reaktivní protein, ale také tělesná hmotnost.

Terapeutické rozmezí pro dosažení klinické odpovědi je v případě infliximabu koncentrace > 5 µg/ml v týdnu 14, v případě adalimumabu je to koncentrace vyšší než 10 µg/ml. Pro dosažení slizničního zhojení je obvykle třeba vyšších hladin. V případě infliximabu v rozmezí 6–10 µg/ml, u adalimumabu v rozmezí 8–12 µg/ml (9).

Cílem proaktivního monitorování je prevence relapsu časnou změnou, tj. navýšením dávky biologika u pacientů, kteří nedosahují terapeutických hladin léčiva, a naopak v případě supratherapeutických dávek de-escalace léčby. Proaktivní monitorování je založeno na změně léčebného schématu v konkrétních časových intervalech nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti klinických symptomů. Studie TAXIT prokázala u pacientů s Crohnovou chorobou, že optimalizace dávek IFX na základě hladiny léčiva 3–7 µg/ml vedla k dlouhodobému udržení remise, oproti skupině pacientů, kde byla léčba upravována až na základě klinických symptomů. Papamichael v retrospektivní studii prokázal, že pacienti, kteří byli proaktivně monitorováni, měli nižší riziko relapsu a déle udržitelnou remisi oproti pacientům s reaktivním monitorováním (10).

Studie CALM s adalimumabem prokázala, že pacienti s CN s relativně krátkým trváním nemoci vykazovali klinické i endoskopické zlepšení, pokud byla eskalace léčby založena na základě nejen klinických symptomů, ale také na zánětlivých biomarkerech oproti pacientům, u nichž byly hodnoceny pouze klinické symptomy (11).

Studie dlouhodobého sledování nemocných potvrdila, že nemocní, u nichž dojde v prvním roce léčby k endoskopickému zhojení, mají v dalším průběhu významně nižší výskyt závažných komplikací, jako jsou píštěle, stenózy, mezenterální infiltráty a také mají nižší potřebu chirurgické intervence. Výhodou proaktivního monitorování je optimalizace léčby včetně snížení nežádoucích účinků kombinované imunosupresivní léčby. Stanovení „trough level“ ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a tím i optimalizaci dlouhodobé udržovací léčby. V neposlední řadě je výhodou také nemalé snížení nákladů na léčbu nutnou k udržení remise (12).

Opakem proaktivního přístupu je reaktivní monitorování (re-active TDM based dosing), které je založeno na měření koncentrace léčiva v případě podezření na sekundární ztrátu odpovědi na anti-TNFa léčbu. V případě subterapeutické dávky léku dochází k intenzifikaci léčby, tj. navýšení dávky a/nebo zkrácení dávkovacího intervalu. Při pozitivitě anti-TNFa protilátek lze do medikace přidat imunomodulátor (methotrexát/thiopurin). Tato tzv. konkomitantní imunosupresivní terapie zvyšuje efektivitu biologika a vede ke snížení tvorby protilátek proti biologickému léčivu, což potvrdily studie SONIC (CN) (13) a SUCCESS (UC) (14).

Standardní dávkování IFX je v indukční fázi pro Crohnovu chorobu i ulcerózní kolitidu 5 mg/kg i.v. a to v týdnu 0, 2 a 6, následované aplikací dávky 5 mg/kg v 8týdenních intervalech v rámci léčby udržovací.

Standardní dávkování adalimumabu (ADA) je 160 mg s. c. v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg s. c. ve dvoutýdenních intervalech jako udržovací léčba. Intenzifikace léčby je možná zkrácením dávkovacího intervalu na 1 týden a/nebo navýšením dávky na 80 mg s. c. v závislosti na klinických symptomech, biomarkerech (CRP, fekální kalprotektin) a/nebo endoskopickém nálezu.

Obdobně jako u IFX i v případě ADA platí, že vyšší hladiny léčiva (trough levels TLS) jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem.

Golimumab (GLM) představuje další anti-TNFa preparát schválený pro léčbu ulcerózní kolitidy v subkutánní aplikaci. Indukční léčba spočívá v aplikaci 200 a 100 mg v týdnu 0 a 2, následované 50 nebo 100 mg každé 4 týdny v závislosti na tělesné hmotnosti (< 80 kg / > 80 kg). Pacientům, kteří nereagují na indukční dávku 200, resp. 100 mg, je v udržovací léčbě aplikováno 100 mg GLM.

Nežádoucí účinky a kontraindikace preparátů anti-TNFa

Biologická léčba preparáty anti-TNFa je spojena s řadou nežádoucích účinků, které jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1.

Vždy je třeba respektovat kontraindikace pro zahájení a pokračování biologické léčby, které shrnuje tabulka 2.

S ohledem na znalost kontraindikací a nežádoucích účinků biologické anti-TNFa léčby je třeba vždy před jejím zahájením provést screeningová vyšetření, uvedená přehledně v tabulce 3.

Biosimilární anti-TNFa

V souvislosti s ukončením patentů na originální biologika vstoupily do klinické praxe tzv. biosimilární preparáty (biosimilars).

Biosimilar je definován jako biologický léčivý přípravek, který je vysoce podobný již existujícímu biologickému léčivému přípravku („referenčnímu přípravku“). Biosimilars však nelze považovat za generika, která mají jednodušší chemickou strukturu a považují se za totožná se svými referenčními léčivými přípravky. Narozdíl od primární struktury proteinové molekuly dané sekvencí bází je struktura sekundární a terciární u biosimilars výrazně složitější. Hlavním důvodem odlišnosti je skutečnost, že není použita identická výchozí buněčná linie, proto není možné připravit naprosto totožný biologický preparát, ačkoli finální produkt má stejné biologické účinky. Z toho také plynou možné odlišnosti mezi originálním preparátem a biosimilárním preparátem v imunogenním profilu a terapeutickém efektu. Biosimilární přípravek, podobně jako originální přípravek, je produktem živých mikroorganismů a vykazuje tak jistou variabilitu, která však nemá vliv na jeho bezpečnost a účinnost (15, 16).

Prvním biosimilárním preparátem registrovaným pro léčbu středně- až těžké Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byl CT-P13 (Remsima), jehož referenčním biologikem je infliximab. Preparát byl pro tyto indikace schválen na principu extrapolace, vycházející z dvou randomizovaných

kontrolovaných studií s revmatoidní artritidou (PLANETRA) a ankylozující spondylitidou (PLANETAS) (17,18), které prokázaly vysokou bezpečnost a účinnost CT-P13. Kohortové studie s biosimilárním infliximabem u IBD, které následovaly, prokázaly podobnost v účinku a bezpečnosti s originálním infliximabem, a to jak u pacientů naivních (dosud neužívajících biologickou léčbu), tak u pacientů, u kterých proběhl tzv. switch z originálního infliximabu. CT-P13 (Remsima) je první infliximab, který má Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválenou kromě intravenózní formy subkutánní formu podávání. Do popředí zájmu se dostávají biosimilární léky s tzv. vylepšenými vlastnostmi, označované jako „biobetters“. Na rozdíl od biosimilars nemají biobetters žádnou oficiální definici, jsou jakousi vylepšenou verzí již schváleného biologického přípravku, který má příznivější farmakokinetiku a farmakodynamiku a potenciálně lepší klinické výsledky, navíc pro pacienty pohodlnější subkutánní aplikaci. Síťové metaanalýzy ukázaly efektivitu subkutánního infliximabu v porovnání s intravenózním IFX i s vedolizumabem (ze skupiny anti integrinů) ve schopnosti dosažení i udržení klinické remise u pacientů s CN i UC (19). Výzkumy se subkutánním infliximabem přinesly zásadní zjištění. Prvním je skutečnost, že vysoká imunogenicita infliximabu není podmíněna jeho chimérickou strukturou, ale především a právě intravenózním podáním, které vede k výrazným výkyvům plazmatických koncentrací v době před a po podání infúze (through level). V případě subkutánního infliximabu je v dávce 120 mg každé 2 týdny sérová koncentrace léčiva výrazně vyšší, než je tomu při intravenózním podání infliximabu v dávce 5 mg/kg. Zároveň je tvorba protilátek proti infliximabu významně nižší při subkutánním podání (20).

Protože se primární nebo sekundární selhání intravenózního infliximabu připisuje právě kolísající koncentraci v séru, vede aplikace subkutánní formy infliximabu k vyššímu terapeutickému efektu.

Poněkud neplánovaně přispěla k rozšíření subkutánního infliximabu pandemie covidu-19, kdy bylo nutno zamezit cestování pacientů do center aplikujících biologickou léčbu a minimalizovat tak riziko nákazy. Velkým přínosem pro nemocné byl i komfort v podobě jednoduché domácí aplikace. Dalším ne zcela zanedbatelným příznivým faktorem je přínos ekonomický, neboť subkutánní léčba je z tohoto pohledu výrazně efektivnější.

Převedení pacienta z intravenózní formy na formu subkutánní označujeme jako switch, obdobně je switch také záměna jednoho preparátu za druhý ze stejné lékové skupiny, nejčastěji infliximab za adalimumab, ev. golimumab. Switch také znamená převedení pacienta z originálního preparátu na preparát biosimilární v rámci stejné lékové skupiny, např. originální infliximab za biosimilární infliximab.

Tab. 1. Nežádoucí účinky biologické anti-TNFa léčby

Infekční	bakteriální, virové, mykotické, TBC
Kožní	infekce, ekzémové dermatózy, psoriatické dermatózy, pyodermie, urtika, urtikariezní vaskulitidy, psoriáza
Autoimunitní	indukce tvorby autoprotilátek ANA, dsDNA, klinicky manifestní SLE
Nádorová onemocnění	NHL, hepatosplenický lymfom (HSTL) maligní melanom
Alergické reakce	alergické reakce akutní reakce oddálené přecitlivělosti

Tab. 2. Kontraindikace biologické anti-TNFa léčby

Akutní infekce (bakteriální, virové-opportunní – CMV, HSV, mykotické)	
Hepatitidy, TBC	
Sepse	
Nedrénovaný břišní absces	
Náhlá příhoda břišní	
Masivní krvácení, perforace, toxické megacolon	
Kardiální insuficience	NYHA III–IV, manifestní projevy NYHA I–II, kardiální insuficience konzultace kardiologa
Demyelinizační onemocnění	
Neuritida n. opticus	konzultace neurologa
Anamnéza závažné alergické reakce na anti-TNFa léčbu	
Malignita	riziko recidivy malignity po anti-TNFa léčbě konzultace onkologa

Tab. 3. Screeningová vyšetření před zahájením anti-TNFa léčby

Latentní TBC	RTG S+P quantiferon TBG a/nebo TBSpot test a/nebo Mantoux II
Infekce HIV, EBV, CMV, VZV, virus spalniček	
Virové hepatitidy	HBsAg anti HBs anti Hbc anti HBC
Clostridium difficile	toxin A/B, antigen

Pro volbu biologického preparátu jsou důležitá hlediska především medicínská, jako je lokalizace nemoci, její průběh, komplikace, věk nemocného, dosavadní léčba. Ekonomické hledisko je významné za situace nesprávně zvoleného léku na počátku léčby, což s sebou nese i rizika nežádoucích účinků a nižšího terapeutického účinku, rezultující v další náklady na léčbu komplikací. Obecně platí, že biologikum, které je zavedeno v léčbě jako první, bez ohledu na mechanismus účinku, má nejlepší terapeutický efekt.

Pokud léčba anti-TNFa selhává, nebo pacienti s Crohnovou chorobou/ulcerózní kolitidou přes plnou a adekvátní léčbu anti-TNFa na tuto léčbu neodpovídají nebo ji netolerují nebo je kontraindikována, jsou indikováni k léčbě jiným biologikem. Mimo již výše zmíněný switch je v praxi možný tzv. swap, tj. převedení na biologikum z jiné skupiny, s jiným mechanismem účinku.

Inhibitory adhezivních molekul

Další skupinu biologik představují inhibitory adhezivních molekul.

Hlavním zástupcem této skupiny je vedolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$. Zásadní odlišností od systémově působících preparátů anti-TNFa je selektivní působení v trávicím traktu, resp. selektivní blokování migrace GIT tropních lymfocytů do střevní submukózy a tím blokáce rozvoje zánětu. Klinický výzkum GEMINI prokázal vysokou efektivitu a bezpečnost vedolizumabu v léčbě středně těžké-těžké CN a vysoce aktivní UC. Vedolizumab vykazuje vysokou účinnost u pacientů, u kterých došlo k selhání anti-TNFa léčby (21).

V indukčním režimu je vedolizumab podáván intravenózně v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6. Pokud je po indukci dosaženo slizničního hojení a klinické remise, pokračuje se v léčbě udržovací, kdy se podává 300 mg i. v. každých 8 týdnů. Výhodou vedolizumabu je menší výskyt nežádoucích účinků, především kožních a neurologických. Nevýhodou je z důvodu cílení na $\alpha 4\beta 7$ receptory v trávicí trubici minimální efekt na mimostřevní projevy IBD s výjimkou primární sklerozující cholangitidy (PSC), kde je vedolizumab preferován z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (cholangitid) při léčbě inhibitory TNFa.

Vedolizumab byl prvním biologikem ze skupiny antiintegrinů, které bylo v Evropě schváleno v intravenózní i subkutánní formě pro udržovací léčbu středně těžké-těžké UC a CN. Efektivita a bezpečnost subkutánního vedolizumabu byla studována v klinickém programu VISIBLE 1, 2 a VISIBLE OLE, které potvrdily, že subkutánní forma vedolizumabu v udržovací léčbě UC a CN je srovnatelně účinná a bezpečná jako forma intravenózní a obě lékové formy jsou v udržovací léčbě zaměnitelné (22). Dalším zástupcem inhibitorů adhezivních molekul je etrolizumab. Jedná se o humanizovanou IgG1 protilátku s duálním působením. Selektivně váže podjednotku $\beta 7$ integrinu $\alpha 4\beta 7$ a zároveň inhibicí integrinu αE snižuje migraci zánětlivých buněk do střeva a jeho působení na střevní epitel. Klinické programy GARDENIA, HICKORY a HIBISCUS neprokázaly u UC superioritu etrolizumabu vůči anti-TNFa. Žádná ze studií neprokázala efekt na dlouhodobé udržení remise UC (23).

Průběžné výsledky klinického hodnocení BERGAMOT prokázaly efektivitu etrolizumabu v udržení dlouhodobé remise a endoskopického

zlepšení u středně těžké-těžké CN, avšak nikoli statisticky významné indukce remise oproti placebo (24).

Protilátky proti interleukinům

V roce 2016 vstoupily do léčby Crohnovy choroby protilátky proti interleukinům, resp. ustekinumab, do té doby úspěšně užívaný v terapii psoriázy. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu IL-12/23, který hraje klíčovou roli u onemocnění zprostředkovaných imunitním systémem. Efektivita protilátky proti IL-12/23 byla potvrzena jak v řadě studií, tak v klinické praxi. Indikací k léčbě ustekinumabem je středně těžká-těžká CN a UC u pacientů, u nichž došlo k selhání konvenční nebo anti-TNFa léčby nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo v situaci, kdy pacient léčbu netoleroval, případně byla tato léčba kontraindikována.

Indukční léčba ustekinumabem se zahajuje intravenózní aplikací dávky, která je závislá na tělesné váze. Následují subkutánní aplikace. První subkutánní dávka 90 mg se aplikuje 8 týdnů po intravenózní dávce, poté 90 mg subkutánně každých 12 týdnů. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvýšit frekvenci podávání na 8 týdnů.

Efektivita ustekinumabu v dosažení jak klinické odpovědi, tak klinické remise byla sledována u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí anti-TNFa léčba i u pacientů biologicky naivních v klinických studiích UNIFI 1, 2. Účinnost a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou byla studována v klinickém programu UNIFI (25, 26).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby ustekinumabem patří infekce (TBC screening na latentní TBC je podmínkou zahájení léčby), dále nemelanomové kožní nádory (NMSC), hypersenzitivní reakce, deprese, pruritus.

Studium etiopatogeneze IBD v posledních letech se zaměřilo na interleukiny IL-12 a IL-23. Výzkumy prokázaly, že IL-12 má společnou podjednotku p40 s cytokinem IL-23, který hraje klíčovou roli v diferenciaci T0 lymfocytů v Th17 lymfocyty. IL-12 má zásadní roli v iniciaci zánětu a IL-23 v udržení chronického zánětu.

V současné době se začínají v praxi uplatňovat monoklonální protilátky cílené na selektivní vazbu s podjednotkou p19 a inhibující IL-23.

Mezi tyto nové protilátky proti IL-23, resp. podjednotce p19 řadíme risankizumab. Jedná se o IgG1 humanizovanou monoklonální protilátku, která je určena k léčbě středně těžké-těžké CN jak v indukční, tak v udržovací léčbě. Efektivitu a bezpečnost prokázaly indukční studie ADVANCE a MOTIVATE a v udržovací fázi studie FORTIFY. Tato klinická zkoušení prokázala významný klinický efekt a bezpečnost. V týdnu 52 bylo dosaženo klinické remise a endoskopické odpovědi u 52 % pacientů s CN (27).

Mezi další anti IL-23p19 patří monoklonální protilátky mirikizumab, guselkumab a tildrakizumab. Mirikizumab (monoklonální humanizovaná IgG4 protilátka) na základě klinického hodnocení dosahuje klinické a endoskopické remise u pacientů se střední a vysokou aktivitou UC (28).

Od roku 2023 je ČR mirikizumab indikován k léčbě pacientů se středně těžkou-těžkou aktivní UC, u kterých nebyla odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. Indukční dávka 300 mg se podává

intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následuje udržovací léčba subkutánní aplikací 200 mg každé 4 týdny.

Guselkumab je plně humánní IgG1 protilátka s vazbou na p19 IL-23, jehož efekt byl předmětem studií GALAXI-1 v indukční fázi a GALAXI-2 v udržovací fázi. Studie prokázaly dosažení klinické odpovědi i endoskopického zlepšení v týdnu 12 u pacientů se středně těžkou–těžkou CN (29).

Výsledky těchto studií a jejich využití v klinické praxi IBD jsou očekávány.

Inovativní léčba

Inovativní léky, které se v posledních letech dostávají do popředí zájmu, jsou tzv. „malé molekuly“. Toto označení zdůrazňuje jejich odlišnou strukturu a výrobu v porovnání s monoklonálními protilátkami. Zásadním rozdílem je molekulová hmotnost, která je v případě malých molekul < 1 kDa, většinou < 500 Da, což umožňuje jejich snadný průnik přes buněčné membrány.

Právě nízká molekulová hmotnost velmi zásadně ovlivňuje způsob podávání léku, cílové působení, farmakokinetiku, imunogenicitu i lékové interakce. Hlavní výhodou malých molekul je možnost jejich perorálního podávání a odolnost vůči degradaci v kyselém žaludečním prostředí. Významná je také jejich resorpce z tenkého střeva do systémové cirkulace. Další charakteristikou malých molekul je jejich krátký biologický poločas, což vyžaduje jejich podávání v pravidelných intervalech 2x denně. Degradace malých molekul je stabilní v průběhu celé doby léčby, oproti monoklonálním protilátkám, jejichž clearance je velmi nestabilní, během léčby se může měnit a vede tak k různé biologické dostupnosti a odlišné efektivitě léčby. Malé molekuly nevykazují žádný antigenní potenciál a imunogenicitu. Setkáváme se však s idiosynkratickou reakcí či lékovou alergií, výskyt lékových interakcí je také u malých molekul vyšší.

Inhibitory Janus-kináz

Systém Janus-kinázy (JAK) zahrnuje čtyři intracelulární tyrozin-kinázy. JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozin-kinázu 2 (TAK-2), které se na membráně párují do různých dvojkombinací a fosforylují šest různých proteinů STAT, čímž je zajištěna jedinečnost signalizace různých cytokinů. Janus-kinázy zprostředkovávají prozánětlivý efekt řady interleukinů na aktivaci funkcí, proliferaci a aktivitu lymfocytů, blokují intracelulární přenos prozánětlivého signálu. Inhibice Janusových kináz tak potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a vede tak k modulaci imunitní odpovědi.

Perorálním zástupcem inhibitorů Janus-kináz užívaných od roku 2018 v léčbě IBD, resp. UC, je tofacitinib, neselektivní inhibitor JAK, který inhibuje především aktivitu JAK-1 a JAK-3, méně JAK-2. Touto inhibicí se blokuje signalizace zánětlivých cytokinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 a interferonu γ (30).

Tofacitinib je indikován k léčbě středně těžké–těžké ulcerózní kolitidy, kde nebyla odpověď na jiné biologikum nebo u pacientů, kteří odpověď ztratili nebo jiné biologikum netolerovali. Efektivita tofacitinibu byla potvrzena ve studiích OCTAVE 1 a 2, které sledovaly bezpečnost a účinnost indukční i udržovací léčby. Účinnost byla prokázána jak u nemocných, kteří dosud nežívali anti-TNFa léčbu (anti-TNF naivní), tak u pacientů exponovaných anti-TNFa terapii. Ve studii OCTAVE SUSTAIN

byla prokázána vyšší účinnost obou dávek Tofacitinibu (5 i 10 mg 2x denně) ve všech sledovaných parametrech, kterými bylo dosažení klinické remise (39,4 %), slizniční hojení (44,9 %), měřeno poklesem pMayo skóre a trvalá remise bez kortikoidů v týdnu 52 (47,7 %). Pozitivem léčby tofacitinibem je rychlý nástup účinku, a to již ve 2. týdnu léčby. Výhodou tofacitinibu je jeho předvídatelný metabolismus, který se nemění, což je zásadní odlišnost od biologik, kde se clearance a metabolismus mění v čase. Mezi nežádoucí účinky léčby patří infekční komplikace, nejčastěji nasopharyngitidy, uroinfekce, infekce virem varicella zoster a herpes zoster. Kromě infekčních komplikací jsou nejčastějšími nežádoucími účinky kardiovaskulární komplikace (srdeční selhání, hluboká žilní tromboza, plicní embolie), dále hematologické (neutropenie) a metabolické (elevace sérových lipoproteinů LDL a cholesterolu) (31, 32).

Filgotinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivitu v indukci a udržení klinické remise u středně a vysoce aktivní UC prokázala studie SELECTION (33).

Filgotinib má velmi dobrý bezpečnostní profil, v dávce 200 mg je účinný nejen u pacientů anti-TNFa naivních, ale také u pacientů, kteří na biologika selhali. Od 1. 4. 2023 je v ČR schválen v indikaci středně těžké–těžké UC ověřené koloskopicky a biopticky, kde došlo k selhání konvenční léčby a selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

Recentně byly publikovány výsledky randomizované klinické zkoušky fáze II, které prokázaly efektivitu a bezpečnost filgotinibu v léčbě fistulující perianální CN (34).

Upadacitinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivita v léčbě UC byla hodnocena ve studiích U-ACHIVE a U-ACCOMPLISH a hlavním výsledkem bylo dosažení klinické remise u pacientů exponovaných dřívější anti-TNFa léčbě. V udržovací fázi 42 % pacientů bylo stále v klinické remisi (35).

Následovaly klinické programy U-EXCEL a U-EXTEND, které potvrdily efektivitu v indukci klinické remise pacientů se středně těžkou–těžkou CN (36).

Upadacitinib má rychlý nástup účinku, je stejně účinný u anti-TNFa naivních i exponovaných pacientů. Vykazuje vysokou míru histologicko-endoskopického slizničního hojení. Bezpečnostní profil je dobře známý a široce prozkoumaný. Upadacitinib je v současnosti indikován pro léčbu středně těžké–těžké aktivní UC a CN s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Doporučená indukční dávka u UC je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů, v udržovací léčbě se podává 30 mg nebo 15 mg jednou denně dle individuálních potřeb pacienta. U pacientů s CN je indukční dávka 45 mg jednou denně podávána po dobu 12 týdnů, v udržovací léčbě je doporučena dávka individuální 30 mg nebo 15 mg jednou denně.

Blokátory receptoru S1P (sfingosin-1-fosfát)

Blokátory S1P receptoru jsou další skupinou malých molekul, které nabízí zcela unikátní přístup v léčbě IBD. Sfingosin-1-fosfát jakožto metabolit membránových sfingolipidů se váže na některý z pěti podtypů receptorů S1P1-5, které se nachází v centrálním nervovém systému, imunitním systému, kardiovaskulárním systému a lymfoidní tkáni. Různé typy buněk imunitního systému exprimují rozdílné typy receptorů, což

hraje zásadní roli pro migraci (homing) lymfocytů v lymfoidních tkáních a jejich další migraci do oběhu.

Prvním perorálním agonistou S1P1 a S1P5 receptoru je ozanimod, který je mimo IBD používán i v léčbě jiných autoimunitních onemocnění (relaps-remitentní roztroušená skleróza). Vazbou ozanimodu na S1P receptor dochází k zablokování migrace lymfocytů do periferního řečiště. Účinnost a bezpečnost ozanimodu v léčbě středně těžké–těžké UC byla hodnocena ve studii TOUCHSTONE. Dlouhodobý přínos ozanimodu se u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní UC projevil jak v endoskopickém, tak histologickém zlepšení.

Ozanimod je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, anémie, změny počtu lymfocytů, odchylky jaterních transamináz, infekce a bradykardie. Kontraindikacemi jsou imunodeficience, porucha funkce jater skóre A nebo B dle Child Pugh, AV blok 2^{st.} typ II a AV blok 3^{st.}, sick sinus syndrom (37). Od roku 2023 je v ČR ozanimod indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou UC, u nichž buď byla neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo došlo k selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

V současnosti probíhá řada klinických hodnocení dalších molekul z kategorie modulátorů S1P v léčbě IBD, jako jsou etrasimod, amiselimod, a v blízké budoucnosti budeme svědky výsledků těchto klinických hodnocení.

Současný výzkum se zaměřil na využití malých molekul v tzv. kombinované léčbě, kdy je podáváno biologikum současně s malou molekulou. Tento přístup lze použít přísně individuálně u vysoce rizikových pacientů, refrakterních na dosud podávanou léčbu. Nejčastěji jsou to pacienti s rizikovým fenotypem, s extenzivním postižením tenkého střeva, stenožující anebo fistulující formou, případně závažnou extra-intestinální manifestací, nebo dalším autoimunitním onemocněním. Kombinovaná léčba s sebou nese rizika především infekční, a proto by měla být důkladně zvažována v kontextu rizik probíhajícího aktivního onemocnění a to přísně individuálně. Preferována jsou léčiva s nejpříznivějším bezpečnostním profilem, jako je vedolizumab a ustekinumab.

V této tzv. duální terapii je nejčastěji podáváným biologikem vedolizumab nebo ustekinumab v kombinaci s anti-TNFa. Z malých molekul byl dosud preferován tofacitinib (38,39).

Závěr

Medikamentózní léčba idiopatických střevních zánětů prošla za posledních 20 let dramatickým vývojem. Zcela zásadním zlomem bylo zavedení biologické léčby do klinické praxe, zpočátku preparátů anti-TNFa, následovanými antiintegriny a inhibitory interleukinů. Revolucí v léčbě IBD byl příchod biosimilars a biobetters do klinické praxe, což díky pozitivnímu ekonomickému efektu umožnilo léčbu daleko širší skupině nemocných, než tomu bylo v případě originálních preparátů. Další revoluční změnou bylo zavedení inovativní léčby v podobně malých molekul. Inhibitory JAK a blokátory receptoru S1P dosahují ve velmi krátkém horizontu stejných výsledků, kterých dosahovala biologická léčba v uplynulých 20 letech.

Současná strategie léčby IBD je založena na principu „terapie šité na míru“, zdůrazňující individuální přístup k pacientovi a proaktivní monitorování choroby. Základem proaktivního přístupu je změna dávkovacího schématu biologické léčby nejen na základě klinických symptomů, ale v kombinaci s monitorováním zánětlivých biomarkerů jako je CRP a fekální kalprotektin. Tento přístup přispívá k časnému dosažení a udržení klinické remise a tím ke zlepšení kvality života nemocných.

Farmakoterapie IBD se dostala do popředí zájmu a zároveň se stala nejprogresivněji se vyvíjející částí gastroenterologie. V blízké budoucnosti bychom se tak mohli přiblížit cílům, kterými je časná intervence na základě individuálního rizika u konkrétního pacienta, preference léčby v domácím prostředí, hodnocení aktivity nemoci pomocí pravidelného monitoringu laboratorních parametrů včetně domácího monitorování za využití telemedicíny. Závěrem lze konstatovat, že nejdůležitějším cílem, ke kterému by jakákoli léčba měla směřovat, je normální život pacientů s IBD.

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:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Ahluwalia B, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):379-389.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty nové trendy a mezioborové souvislosti. 2020; ISBN 978-80-271-1208-1.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci.* 2019;20(3):201-209.
- Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(1):11-24.
- Podolsky DK, et al. Yamada's textbook of Gastroenterology. 2016; ISBN 9781118512067.
- Zbořil V, et al. Idiopatické střevní záněty 2018; ISBN 978-80-204-4720-3
- Lukáš M, et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. 2019; ISBN 978-80-7492-453-8.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic goals for treat to target. *Am J Gastroenterol.* 2015 Sep;110(9):1324-38.
- Strik AS, et al. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? *Exp. Review of Clin Pharmacol.* 2019;9:885-891.
- Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;28:12-17.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multientre randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 23;390:10114.
- Ungaro I, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 July;159(1):139-147.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.
- Feldman SR, Bagel J, Namak S. Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Disease in Primary Care: What a practicing physician needs to know. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):411-417.

**Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**



Vytvořeno
pro mne



VYSOCE KVALITNÍ ALTERNATIVA PRO ANNU, 38 LET*

UZPRUVO®
ustekinumab

Nový biosimilární ustekinumab od STADA

- ✓ Evropský výrobní¹ a dodavatelský řetězec**
- ✓ Ekvivalentní účinnost, bezpečnost a imunogenicitu s referenčním přípravkem^{†2}
- ✓ Předplněná stříkačka šetrná k pacientům: snadná manipulace, tenčí jehla^{††}, bez latexu^{†1,3}
- ✓ Nákladově efektivní varianta umožňující lepší přístup k léčbě ustekinumabem



*Fiktivní pacient; **Dodavatelský řetězec je neustále optimalizován a umístění výroby se může změnit; ¹ Stelara®; ^{††29} vs. 27-gauge jehla referenčního produktu, Stelara®^{†1,3}; ^{††} Zátka pístu z bromobutylové pryže 1. Uzpruvo® SPC (Leden 2024); 2. Feldman SR et al. Expert Opin Biol Ther. 2023;23(3):253-60. DOI: 10.1080/14712598.2023.2235263; 3. Stelara® PIL (Srpen 2022).

Zkrácená informace o přípravku UZPRUVO

45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Indikační skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu **Složení:** Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml. Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml. Ustekinumab je zcela lidská IgG1k monoklonální protilátka proti interleukinu (IL) 12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myši myelomové buněčné linie. **Indikace:** *Plaková psoriáza:* léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhalo jiné systémové léčení, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčení netolerují nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1). *Plaková psoriáza u pediatrické populace:* k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let, kteří nejsou dostatečně kontrolováni jinou systémovou léčbou nebo fototerapií nebo je netolerují (viz bod 5.1). *Psoriatická artritida (PsA):* je indikován samostatně nebo v kombinaci s MTX, k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu nebiologickými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1). *Crohnova choroba:* léčba dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito netolerance konvenční léčby nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- α), nebo jsou u nich tyto terapie kontraindikovány. **Dávkování způsob užívání:** přípravek je k dispozici pouze jako 45 mg a 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pro subkutánní podání. Pro intravenózní podání, stejně jako pro s.c. podání dávek nižších než 45 mg, je třeba použít jiné přípravky s ustekinumabem. *Plaková psoriáza:* doporučené dávkování je 45 mg aplikovaných s.c. jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. U pacientů, u kterých se neobjeví odpověď na léčbu do 28. týdne, je nutno zvážit ukončení léčby. *Psoriatická artritida (PsA):* doporučené dávkování 45 mg aplikovaných s.c. jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg. U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. *Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší):* doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno (tabulka 1 v SPC). Uzpruvo se má podávat v týdnu 0 a 4 a dále pak každý 12. týden. *Crohnova choroba:* Uzpruvo je k dispozici pouze pro s.c. podání. Léčba Crohnovy choroby má být zahájena i.v. infuzí, musí být pro první i.v. dávku použit jiný přípravek s ustekinumabem (130 mg koncentrát pro infuzní roztok). První s.c. podání 90 mg přípravku Uzpruvo má být provedeno 8. týden po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů. **Způsob podání:** Uzpruvo 45 mg a 90 mg v předplněné injekční stříkačce je určen pouze k subkutánní injekci. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6. 1. Klinicky významná aktivní infekce (viz bod 4.4). **Interakce:** živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo (viz bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** nasofaryngitida, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, závrať, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, nauzea, zvracení, svědění, bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů, únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce. **Těhotenství a kojení:** z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku v těhotenství. **Kojení:** rozhodnutí, zda během léčby přípravkem a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem, na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Zvláštní upozornění:** podávání přípravku pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatnost (viz bod 4.3). Před zahájením léčby musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Uzpruvo nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). **Systémové reakce:** byly hlášeny závažné reakce hypersenzitivity, anafylaktické reakce a angioedém. Během léčby je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění. Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo. **Balení na trhu:** přípravek Uzpruvo je k dispozici v balení obsahujícím 1 předplněnou injekční stříkačku. **Podmínky uchování:** uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky uchovány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3). **Datum poslední revize textu:** 5. 1. 2024. **Registrační číslo:** Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. EU/1/23/1784/001/ Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/23/1784/004. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Německo

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ, s. r. o., Siemencova 2717/4, 150 00 Praha 5 – Stodůlky, + 420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

Novinky v oblasti bakteriologického vyšetření krve

Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Bogdanová, Milan Kolář

Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Identifikace etiologického agens v krvi je jedno z nejdůležitějších, ale zároveň nejdelších vyšetření v diagnostice bakteriálních infekcí. Klasický postup hemokultivace za použití automatizovaných přístrojů, identifikace z 24hodinové bakteriální kultury a stanovení kvantitativní citlivosti k antibiotikům trvá zhruba 3–5 dní. V posledních letech byly implementovány do praxe nové metody umožňující identifikaci bakteriálního původce a stanovení citlivosti/rezistence k antibiotikům, včetně detekce genů rezistence pomocí amplifikačních technik, přímo z pozitivních hemokultivačních lahvíček. Tyto metody umožňují výrazně zkrátit čas od odběru krve do hlášení výsledku a současně aplikaci cílené antibiotické terapie. Předložený přehledový článek má za cíl seznámit klinické lékaře s novinkami v oblasti bakteriologického vyšetření krve používanými v rutinní mikrobiologické praxi.

Klíčová slova: hemokultury, MALDI-TOF MS, přímá identifikace.

Recent developments in blood bacteriological testing

Identifying the etiological agent in blood is one of the most crucial yet time-consuming investigations in diagnosing bacterial infections. The conventional approach of blood culture utilizing automated systems, followed by identification from a 24-hour bacterial culture and determination of quantitative antibiotic susceptibility, typically takes about 3–5 days. However, in recent years, new methods have been implemented in practice, enabling the identification of bacterial pathogens and the determination of sensitivity/resistance to antibiotics, including the detection of resistance genes through amplification techniques directly from positive blood culture bottles. These methods significantly reduce the turnaround time from blood collection to result reporting, while also facilitating the application of targeted antibiotic therapy. The presented review article aims to acquaint clinical physicians with the latest advancements in the field of blood bacteriological testing.

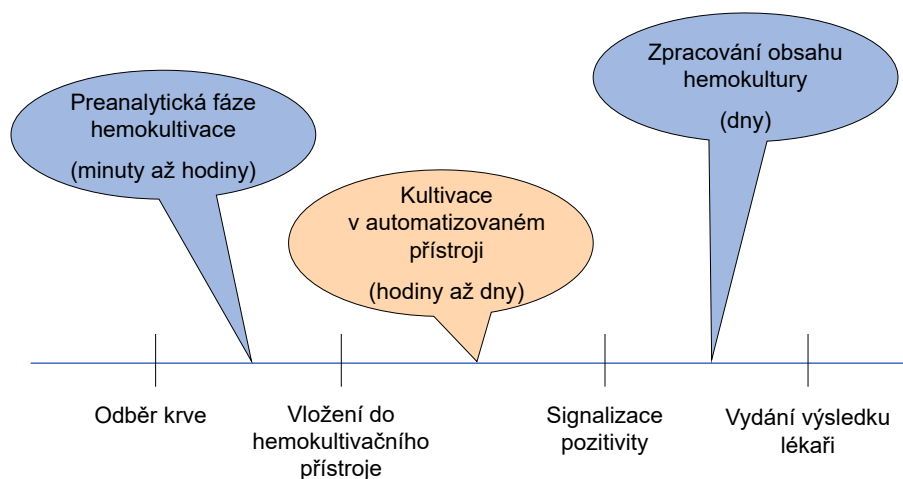
Key words: blood cultures, MALDI-TOF MS, direct identification.

Rychlá a správná identifikace bakteriálních patogenů z krve je jedním z nejdůležitějších vyšetření u pacientů se sepsí či infekcí krevního řečiště. Standardní postup detekce bakterií v krvi je závislý na kultivaci a z toho důvodu trvá bakteriologické vyšetření krve zhruba 3–5 dní (v případě pomalu rostoucích bakterií i déle). Hemokultivace se již 30 let provádí v automatizovaných systémech založených na detekci produktů metabolismu množících se bakterií v hemokultivačních lahvíčkách. Lahvičky s médiem jsou dodávány výrobcí automatizovaných systémů a jsou určeny pro aerobní a anaerobní kultivaci bakterií. Množství bakterií v krvi při bakteriemii je velmi malé a kolísá mezi 1–10 CFU (colony forming unit)/ml (1). Proto je potřeba množství bakterií zvýšit pomnožením a hemokultivace tak zůstává zlatým standardem,

především pro možnost získání živého mikrobiálního agens, které je možné dále testovat.

Klasická cesta hemokultivace začíná odběrem krve do hemokultivačních lahvíček, pokračuje vložím do automatizovaného hemokultivačního přístroje, ve kterém probíhá kultivace do zaznamenání metabolické aktivity uvnitř lahvíčky, maximálně však 5 dnů při teplotě $35 \pm 1^\circ\text{C}$. Bylo prokázáno, že 97 % klinicky významných bakterií je detekováno během prvních tří dnů hemokultivace a další 3 % během 4. a 5. dne (2). Prodloužení inkubace v automatizovaných systémech na více než 5 dní nezvýšilo zachytnost ani u náročných bakterií skupiny HACEK (*Haemophilus* sp., *Aggregatibacter* sp., *Cardiobacterium* sp., *Eikenella* sp., *Kingella* sp.) (3–5). Lahvičky bez detekce bakteriálního růstu jsou po

Obr. 1. Standardní postup bakteriologického vyšetření krve



5 dnech hlášeny jako negativní. V případě množení bakterií vyhodnotí sofistikovaný software hemokultivačního přístroje pozitivitu na základě nárůstu hladiny CO₂. Pozitivní lahvičky jsou po vyjmutí z automatizovaného systému dále zpracovávány, resp. je provedeno mikroskopické vyšetření dle Grama, vyočkování na pevné kultivační půdy a provedena disková difúzní metoda pro stanovení orientační citlivosti k antibiotikům. Identifikace pomocí systému MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) je provedena z čisté kultury po 16–24 hodinách od signalizace positivity. Definitivní antibiogram s minimálními inhibičními koncentracemi (MIC) je k dispozici za 48 hodin od signalizace positivity. Schéma celého procesu je uvedeno na obrázku 1. Po celou tuto dobu (tj. od odběru hemokultury do vydání definitivního výsledku, včetně kvantitativního antibiogramu) jsou pacienti s bakteriální infekcí léčeni antibiotiky dle zásad antibiotic stewardship, nicméně se nejedná o léčbu cílenou na daného původce (6). Je zde tedy riziko, že pacient je po tuto dobu léčen antibiotikem, na které je bakteriální původce infekce rezistentní, což zvyšuje morbiditu i mortalitu. Z uvedených důvodů je velmi žádoucí urychlit detekci a identifikaci bakteriálních patogenů v krvi a stanovení jejich citlivosti/resistence k antibiotikům, což umožní časnou cílenou antibiotickou léčbu. V tomto článku jsou prezentovány nové technologické i organizační možnosti zrychlení bakteriologického vyšetření krve v současné moderní mikrobiologické praxi.

Odběr krve pro hemokultivaci

Krev pro hemokultivaci by měla být odebrána za přísně sterilních kautel z periferní žíly nebo nově zavedeného centrálního žilního katétru před zahájením antibiotické léčby. Podle recentních znalostí není potřeba respektovat výši tělesné teploty (u septických pacientů se může vyskytnout hypotermie, teplota může být zkreslena podáním antipyretik, starší pacienti mnohdy nejsou schopni vyvinout febrilie atd.) (7). Hemokultivace je indikována při klinickém podezření na systémovou bakteriální infekci, včetně sepse, při pozitivních laboratorních markerech (vysoké CRP, prokalcitonin, leukocytóza nebo leukopenie) a zimnicích či třesavkách, které korelují se vstupem agens do krevního řečiště. Při intermitentních (sub)febrilích není

potřeba čekat na vzestup teploty a teplotní špičku, odběr by měl být proveden bezprostředně po vyslovení podezření na sepsi či infekci krevního řečiště (8).

Pro senzitivitu hemokultivace je zcela zásadní celkový objem odebrané krve, který by měl u dospělého pacienta činit 40–60 ml. Vzhledem k tomu, že se do jedné hemokultivační lahvičky pro dospělé pacienty odebírá 10 ml krve (popřípadě dle doporučení výrobce), znamená tento požadavek nutnost vyšetřit 4–6 hemokultivačních lahviček. Při hemokultivaci pouze jednoho páru lahviček (tj. 20 ml krve) činí senzitivita 73 %, dvou párů (40 ml) 90 % a tří párů (60 ml) dosahuje senzitivita 98 % (9). Proto je odběr a zaslání pouze jednoho páru lahviček (tzv. orphan blood culture – sirotčí hemokultura) zcela nedostačující. Stále více je doporučována strategie tzv. single-sample strategy (SSS), kterou lze charakterizovat jako jednorázový odběr požadovaného množství krve (tj. 4–6 lahviček) z jedné venepunkce najednou (8). Uvedení této strategie do praxe bylo podpořeno poznatkem, že při sepsi je bakteriémie kontinuální (i když s kolísajícím množstvím bakteriálních buněk v krvi) a není významný rozdíl ve vztahu k teplotě během 24 hodin (10). Není tedy důvod odebírat páry hemokultur odděleně v časových intervalech. Výhody této strategie jsou zřejmé: snížení zatížení personálu i pacienta nutností opakovat odběry, menší riziko kontaminace, zajištění požadovaného množství krve před nasazením antibioterapie a zabránění odebrání pouze orphan blood culture. Poslední dva argumenty se ukazují být velmi relevantní, protože v rutinní praxi se právě v těchto aspektech často chybuje. Z klinických oddělení je mnohdy zaslán jen jeden pár hemokultur, což je zcela nedostačující objem krve s nízkou senzitivitou následného hemokultivačního vyšetření. U orphan blood culture je rovněž problematická interpretace při pozitivním záchytu agens patřící do kožní mikroflóry (typicky koaguláza-negativní stafylokoky, např. *Staphylococcus epidermidis*), protože chybí další lahvičky k potvrzení nebo vyloučení kontaminace při odběru. Pokud jsou zaslány druhý a třetí pár hemokultur, pak tyto jsou často odebírány při nasazení antibioterapie (vzhledem k požadavku nasazení antibiotik u septických pacientů co nejdříve, resp. do 1 hodiny), nebo se naopak zpožďuje nasazení antibioterapie kvůli odběru dalších párů lahviček s časovým odstupem.

Zkrácení doby od odběru hemokultury do vložení do hemokultivačního přístroje

Je běžné, že mikrobiologické laboratoře nepracují v non-stop režimu. Jejich provoz je přizpůsoben běžné pracovní době nemocnic a v době pohotovostního režimu nejsou k dispozici. Z toho vyplývá, že pokud je hemokultura odebrána v době, kdy mikrobiologická laboratoř není v provozu, musí lahvičky být uchovány v pokojové teplotě (podle instrukcí výrobce) do doby, než je laboratoř převezme ke kultivaci. Pokud má laboratoř pracovní dobu 7:00–16:00, pak se může stát, že hemokultura čeká na vložení do automatizovaného hemokultivačního přístroje až 15 hodin. Tento problém řeší tzv. satelitní moduly hemokultivačních přístrojů, které jsou umístěny na oddělení v non-stop (24/7) režimu. Zde proběhne příjem hemokultur, vložení lahviček do satelitního modulu a v čase otevření mikrobiologické laboratoře se lahvičky transportují na mikrobiologii (ty, které jsou již detekovány jako pozitivní, jsou dále zpracovávány, negativní jsou opět vloženy do hemokultivačního automatizovaného přístroje). Satelitní moduly ovšem neřeší zkrácení doby od signalizace positivity do zpracování pozitivní hemokultury. Tuto část hemokultivačního vyšetření je schopen provádět pouze vyškolený personál mikrobiologických laboratoří. Tento problém by mohl být vyřešen zavedením non-stop režimu mikrobiologických pracovišť. Podle recentně provedené studie zkoumající, mimo jiné, i pracovní dobu 870 nemocničních mikrobiologických laboratoří a její dopad na hlášení výsledků hemokultur je režim 24/7 zaveden pouze v 12 % evropských laboratoří (11). Podíl laboratoří, které mají non-stop pracovní dobu, je větší (13 %) v případě velkých nemocnic (> 1 000 lůžek) ve srovnání s menšími nemocnicemi (0–250 lůžek), kde tento podíl činí 9 %. Z výsledků vyplývá, že výrazně větší procentuální podíl laboratoří schopných hlásit první výsledek hemokultivace (např. výsledek mikroskopie) do 24 hodin je v režimu 24/7 než u laboratoří s limitovanou pracovní dobou (70 % vs. 49 %, $p < 0,001$) (11). V rámci současné mikrobiologie lze spatřovat trend směrem k zavádění nepřetržitého provozu, neboť přes všechny moderní technologické pokroky se okamžitě zpracovávání vzorků a neodkladné hlášení výsledků jeví jako základní a nenahraditelná část mikrobiologického vyšetření.

Přímá detekce bakteriálních agens z plné krve („by-pass“ hemokultivace)

Jako nejrychlejší metoda se nabízí detekce a identifikace bakteriálního původce přímo z plné krve. Problém této metody spočívá v relativně velmi nízké kvantitě bakteriálních buněk v odebraném vzorku. Každý mililitr infikované krve obsahuje asi $4\text{--}6 \times 10^9$ červených krvinek, až $1,6 \times 10^7$ bílých krvinek a $1,3\text{--}4 \times 10^8$ krevních destiček, ale pouze 1 až 10 živých bakteriálních buněk, což výrazně snižuje pravděpodobnost záchytu etiologického agens (1). V poslední dekádě byly vyvinuty nové generace diagnostických přístrojů a postupů bez předchozí kultivace. Nejvíce diskutovaným systémem je T2MR (T2Biosystem, USA), založený na kombinované technologii PCR a miniaturizované magnetické rezonanci. T2MR dokáže rychle a přesně identifikovat určité molekulární cíle v různých biologických materiálech pacientů (plná krev, plazma, sérum, sliny, sputum a moč) bez potřeby čištění nebo extrakce cílových molekul. Výhodou je nízký detekční práh (2–11 CFU/ml), vysoká senzi-

tivita a specificita, rychlost provedení (3,5 hodiny), plná automatizace a non-interference s případnou aplikovanou antibiotickou léčbou. Nevýhodou je zatím omezené spektrum bakteriálních species zahrnující *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli* (resp. ESKAPE patogeny) a vysoká cena pořízovacích i provozních nákladů. Vzhledem k tomu, že kromě identifikace bakteriálního původce je potřeba získat informaci o citlivosti k antibiotikům, není tato metoda schopna nahradit stávající standardní postup vyšetření hemokultur. Nicméně je možným doplňkem, kterým se výrazně zkrátí doba od odběru do identifikace bakteriálního agens. Bylo prokázáno, že implementace T2MR do postupu bakteriologického vyšetření krve snížilo dobu potřebnou k druhové identifikaci průměrně o 55 hodin (12). Průměrný čas od přijetí vzorku do identifikace byl 6,1 hodin ($SD \pm 5,4$), zatímco při použití standardního postupu založeného na hemokultivaci a následné kultivaci činil 62 hodin ($SD \pm 54$) ($p = 0,001$) (12). Z publikovaných zkušeností s tímto systémem vyplývá, že T2MR byl schopen identifikovat etiologické agens z krve u velkého počtu pacientů, u kterých byla hemokultivace negativní (12–13). To odpovídá obecným poznatkům demonstrujícím skutečnost, že senzitivita hemokultur se snižuje o 50 % po zahájení antibiotické terapie (14). Tento automatizovaný identifikační systém se zdá být vhodnou metodou „point-of-care“, tj. umístění přímo na klinickém oddělení s možností okamžitého provedení ošetřujícím personálem bez přítomnosti klinického mikrobiologa. Je však nutné zdůraznit nezbytnost paralelního hemokultivačního vyšetření standardním postupem z důvodů uvedených výše. Další systémy pro identifikaci bakteriálních agens z plné krve bez předchozí kultivace jsou většinou založeny na principu kvantitativní PCR v reálném čase v kombinaci s dalšími technikami (systém Magicplex™ SeeGene, Korea, systém VYOO®, SIRS-Lab GmbH, Germany a systém LightCycler SeptiFast Test MGRADE® Roche Diagnostics, Switzerland), hmotnostní spektrometrie založené na elektrostatickém ionizačním letu (Electrospray Ionization Flight of Mass Spectrometry) (Iridica BAC BSI assay Abbott Diagnostics, USA), širokospektrální 16S a 18S rRNA PCR a sekvenční analýze bakterií (SepsisTest™ Molzym, Germany), případně na bázi mikročipů (CubeDx GmbH, Austria). Některé však nenašly uplatnění v rutinní mikrobiologické praxi kvůli nízké senzitivitě a příliš vysoké ceně, takže vývoj a zavádění rychlých diagnostických metod z plné krve zůstává nadále velkou výzvou.

Přímá detekce bakteriálních agens z pozitivních hemokultivačních lahviček

Před několika lety byla do klinické mikrobiologie zavedena nová technologie MALDI-TOF MS, která je využívána pro rychlou identifikaci bakterií a dále také hub, virů a některých parazitů. Metoda je založena na hmotnostní spektrofotometrii nabitých částic (proteinů), které vzniknou po laserové desorpci/ionizaci malého množství materiálu (pro představu stačí bakteriální kolonie nabraná na špičku párátko) v přítomnosti chemické substance nazývané matrice. Výsledkem je získání hmotnostního spektra charakteristického pro daný druh (peptide mass fingerprint – „otisk prstu“). Identifikace probíhá porovnáním tohoto spektra s existující databází (např. komerční platformy MALDI BioTyper

nebo VITEK®MS), které jsou neustále aktualizované. Identifikace bakterií pomocí MALDI-TOF nemusí probíhat pouze z vykultivovaných bakterií, ale přímo v klinických materiálech od pacientů. Kromě hemokultur lze identifikovat bakterie i v likvoru (u hnisavé meningitidy), nebo v moči. MALDI-TOF nachází stále další uplatnění, například v detekci specifických mechanismů rezistence a v rámci klinické epidemiologie, kde umožňuje nahradit drahé a složité metody jako MLST (multilokusová sekvenční typizace) nebo pulzní gelová elektroforéza (15, 16).

Metoda MALDI-TOF zkracuje identifikaci bakterií ve srovnání s dříve používanými biochemickými testy o 24 hodin. Standardně je pro identifikaci agens z hemokultur ovšem nutné vyočkovat krev z pozitivní hemokultivační lahvičky na pevné půdy a identifikaci provést až za 24 hodin z čisté bakteriální kultury. Pro zrychlení diagnostiky z krve byly vyvinuty komerční kity i „in-house“ metody, které umožňují identifikaci pomocí MALDI-TOF MS přímo z pozitivní hemokultury bez výše uvedeného mezikroku (17–23). Tím se zkrátí doba nutná pro identifikaci až o 24 hodin (o 48 hodin v porovnání s biochemickými testy). Včasná identifikace agens je zásadní z hlediska posouzení adekvátnosti již nasazené antibiotické terapie. Tím, že je species identifikováno výrazně dříve, než tomu bylo doposud, je umožněna změna případné neadekvátní antibiotické terapie na základě znalosti primární rezistence detekované bakterie k antibiotikům téměř o 24 hodin dříve. Díky včasné identifikaci je možné rovněž aplikovat metody pro detekci genů rezistence nebo rychlé stanovení bakteriální citlivosti k antibiotikům přímo z pozitivních hemokultivačních lahviček, což má pro pacienty se závažnými bakteriálními infekcemi zásadní význam.

Detekce genů rezistence z pozitivních hemokultivačních lahviček

Díky novým automatizovaným systémům je možné zavést amplifikační metody (PCR, loop-mediated isothermal amplification (LAMP)) pro detekci genů rezistence přímo z pozitivních hemokultivačních lahviček do celkového algoritmu vyšetření hemokultur a rychle získat představu o přítomnosti/absenci genů rezistence v bakteriálním genomu. Výhodou těchto vyšetření je vysoká senzitivita, snadné provedení a rychlý výsledek (30 minut až dvě hodiny). Limitacemi bývá vysoká cena, požadavek na specifické přístrojové vybavení a omezený počet detekčních cílů v daném komerčním kitu. Nejčastěji detekovanými geny jsou *mecA* a *mecC* zodpovědné za fenotyp MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), *vanA* a *vanB* zodpovědné za fenotyp VRE (vancomycin-rezistentní enterokok), geny pro karbapenemázy (IMP, KPC, OXA, NDM, VIM) a širokospektré beta-laktamázy ESBL (CTX-M), případně plazmidově přenositelný gen pro rezistenci ke kolistinu (*mcr-1*). Přestože je ve většině případů tato znalost přínosná pro případnou úpravu iniciační terapie, mohou nastat situace, kdy reálný fenotyp neodpovídá prokázanému genotypu. Příkladem může být tichý gen (tj. gen s mutací, která zapříčiní jeho nefunkčnost, resp. zabrání expresi), v tomto případě se očekávaný fenotyp rezistence nepotvrdí. Horší variantou je, pokud gen detekován není, ale bakterie je fenotypově rezistentní (rezistence je způsobena jinými mechanismy nebo je způsobena odlišným genem/variantou genu, který není detekován). Proto je kromě vyšetření genů rezistence nezbytné vždy provést fenotypové vyšetření a získání antibiogramu s hodnotami MIC jednotlivých antibiotik.

Významnou výhodou těchto genetických metod je možnost kombinace různých detekčních cílů v jedné reakci, čehož se využívá pro současnou identifikaci bakteriálního species a genů rezistence. Jako příklad lze uvést komerční sady eazyplex® BloodScreen (AmplexDiagnostics GmbH, Austria) pro detekci 4 grampozitivních nebo 5 gramnegativních bakterií v kombinaci vždy se 2 geny rezistence, nebo BioFire BCID2 Panel (bioMérieux, France) s 43 detekčními cíli zahrnujícími gramnegativní i grampozitivní bakterie, kvasinky a 10 genů rezistence. Výsledek těchto metod je k dispozici za 0,5–2 hodiny podle rozsahu spektra detekčního kitu.

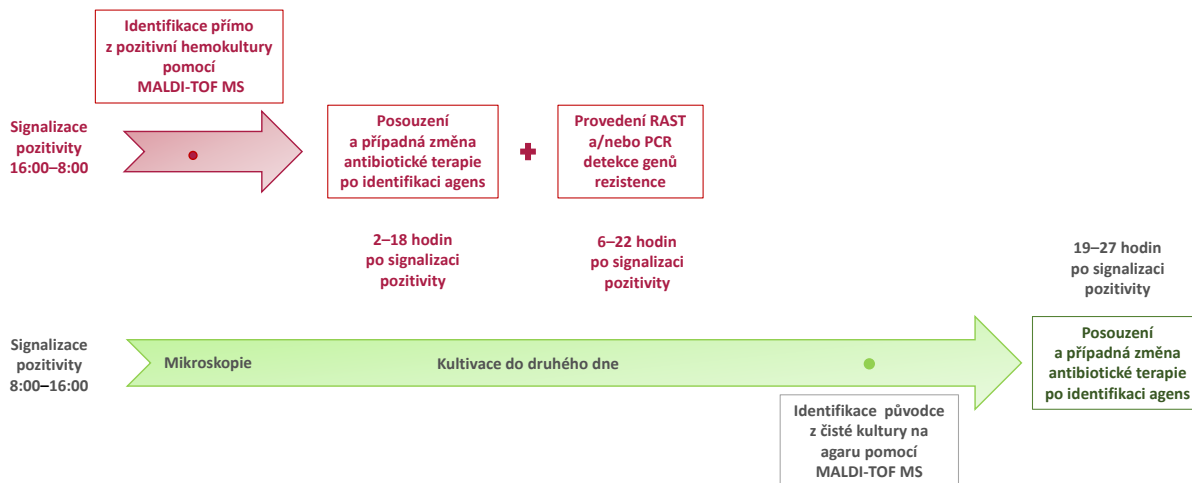
Rychlé stanovení bakteriální citlivosti k antibiotikům z pozitivních hemokultivačních lahviček

Klasickými metodami testování citlivosti k antibiotikům (diluční mikrometodou, E-testem či agarovou diskovou metodou) je získán antibiogram za 16–24 hodin. V současnosti existují možnosti, jak toto vyšetření urychlit a výsledek mít k dispozici do několika hodin od signalizace positivity hemokultivační lahvičky. Jako nejjednodušší a nejlevnější se jeví metoda publikovaná v roce 2019 Evropskou komisí pro testování bakteriální citlivosti k antibiotikům (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Jedná se o rychlé testování přímo z hemokultivačních lahviček pod zkratkou RAST (Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing) (24). RAST je klasická disková difuzní metoda, která se odečítá za 4, 6 a 8 hodin od rozetření vzorku krve z pozitivní lahvičky na povrch kultivačního agaru a aplikace antibiotických disků. Pro daný bakteriální druh a konkrétní antibiotikum jsou v uvedených časových intervalech stanoveny hraniční hodnoty inhibičních zón (s dobou odečítání se mění), které umožní daný bakteriální kmen interpretovat jako citlivý nebo rezistentní. Aktuálně je RAST metoda definována pro 8 významných bakteriálních druhů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* a *Streptococcus pneumoniae*) a vybraná antibiotika, nicméně jsou to právě agens, která jsou nejvýznamnějšími původci infekcí krevního řečiště a sepsí (25–28).

Dalšími možnostmi jsou automatizované a semiautomatizované systémy na principu časově detekce morfologických, kinetických, případně metabolických změn bakteriálních buněk v prostředí antibiotik. Detekce může být provedena mikroskopii v temném poli, fluorescenční průtokovou cytometrií, pomocí plastových mikročipů, biosenzorů atd. (29). Antibiogramy lze u těchto metod získat za 1,5–7 hodin, limitacemi jsou nutnost pořízení speciálního přístrojového vybavení a vyšší cena jednotlivého vyšetření.

Racionalizace hemokultivačního vyšetření v rutinní praxi

Mikrobiologická pracoviště využívají některé z výše uvedených metod jako doplnění ke klasickému hemokultivačnímu vyšetření. Cílem je předat ošetřujícímu lékaři výsledek identifikace bakteriálního původce a jeho citlivost/rezistenci k antibiotikům co nejrychleji. Jako příklad implementace moderních metod do klasického postupu hemokultivace může sloužit algoritmus Ústavu mikrobiologie Fakultní nemocnice

Obr. 2. Příklad racionálního algoritmu bakteriologického vyšetření krve v rutinní mikrobiologické praxi

Olomouc, kde jsou používány nové a rychlé metody tak, aby bylo dosaženo co nejrychlejších a nejsprávnějších výsledků za co nejnižší finanční náklady. Především je uspišen začátek kultivace používáním satelitního hemokultivačního modulu ve spolupráci s Oddělením klinické biochemie, které je v non-stop provozu a je schopno přijímat hemokultivační lahvičky mimo pracovní dobu Ústavu mikrobiologie. Tím je ušetřeno až 15 hodin mezi okamžikem odběru a začátkem hemokultivace. Z tohoto oddělení jsou všechny lahvičky předány mezi sedmou a osmou hodinou ráno na Ústav mikrobiologie. Všechny pozitivní lahvičky (ze satelitního i domácího hemokultivačního přístroje) se ráno začnou zpracovávat standardními postupy (mikroskopie dle Grama, inokulace na pevné kultivační půdy, kultivace do druhého dne, identifikace původce z čisté kultury na agaru, testování citlivostí k antibiotikům z čisté kultury diluční mikrometodou, příp. E-testy) a navíc proběhne přímá identifikace z hemokultivační lahvičky pomocí MALDI-TOF MS, která je hotová do 45 minut. Výsledek této rychlé identifikace je sdělen ošetřujícímu lékaři v rámci konzultační činnosti Antibiotického střediska. V případě aplikace antibiotika, ke kterému je identifikovaný původce přirozeně rezistentní, je nutné změnit antibiotickou terapii. Navíc lze díky této včasné identifikaci provést rychlé metody testování citlivosti k antibiotikům, konkrétně RAST, k jejíž interpretaci je nutné znát bakteriální druh. U indikovaných pacientů (zejména pacienti v závažném stavu) je provedeno i vyšetření genů rezistence pomocí molekulárně-biologických amplifikačních metod. Tato vyšetření jsou hotová během pracovní doby a jejich výsledek, pokud je významný z hlediska antibiotické léčby, je okamžitě konzultován s ošetřujícím lékařem. Tímto postupem jsou kritické výsledky zprostředkovány ošetřujícím lékařům o 24–48 hodin dříve, než při standardním hemo-

kultivačním vyšetření. Algoritmus bakteriologického vyšetření krve je zobrazen na obrázku 2, z něhož vyplývá, že lahvičky označené jako pozitivní v době 8:00–16:00 jsou zpracovávány okamžitě. Lahvičky, které jsou označeny jako pozitivní mimo pracovní dobu, tj. 16:00–8:00, musí sice čekat na zpracování do zahájení provozu laboratoře, nicméně tato časová prodleva je vykompenzována provedením rychlých metod identifikace a testů citlivosti k antibiotikům. Po implementaci nové metody identifikace přímo z pozitivních hemokultivačních lahviček pomocí MALDI-TOF MS došlo ke zkrácení doby od signalizace pozitivita do hlášení identifikace bakteriálního species lékařům na 3–16 hodin, na rozdíl od standardní procedury, kdy hlášení identifikovaného species proběhne za 19–27 hodin (30). Výzvou do budoucna je zajištění okamžitého zpracování pozitivních lahviček v režimu 24/7 tak, aby kritické výsledky hemokultivačního vyšetření byly předávány ošetřujícím lékařům do 1–6 hodin od signalizace pozitivita.

Závěr

Nové metody a technologie, které má klinická mikrobiologie v současnosti k dispozici, jsou velmi významné, až převratné, ve správnosti, citlivosti a rychlosti, s jakou jsou schopny stanovit bakteriálního původce infekce. Nicméně samy o sobě nejsou schopny plnit očekávání, jaká jsou do nich vkládána. Jejich potenciál může být využit teprve v komplexním přístupu začínajícím správným odběrem klinického materiálu, pokračujícím adekvátním výběrem a včleněním nových metod do diagnostického algoritmu a končícím kvalitní interpretací a bezodkladným hlášením výsledků, včetně posouzení probíhající antibiotické léčby. Teprve tímto komplexním přístupem mohou tyto novinky přinést skutečný přínos pro pacienty.

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 Projektem Národního ústavu virologie a bakteriologie (program EXCELES, ID: LX22NP05103, financováno Evropskou unií – Next Generation EU), projekty RVO FNOL 00098892, IGA LF_2024_034 a AZV NU22-B-112. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:323-331.
- Bourbeau PP, Foltzer M. Routine incubation of BacT/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary. *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2506-9.

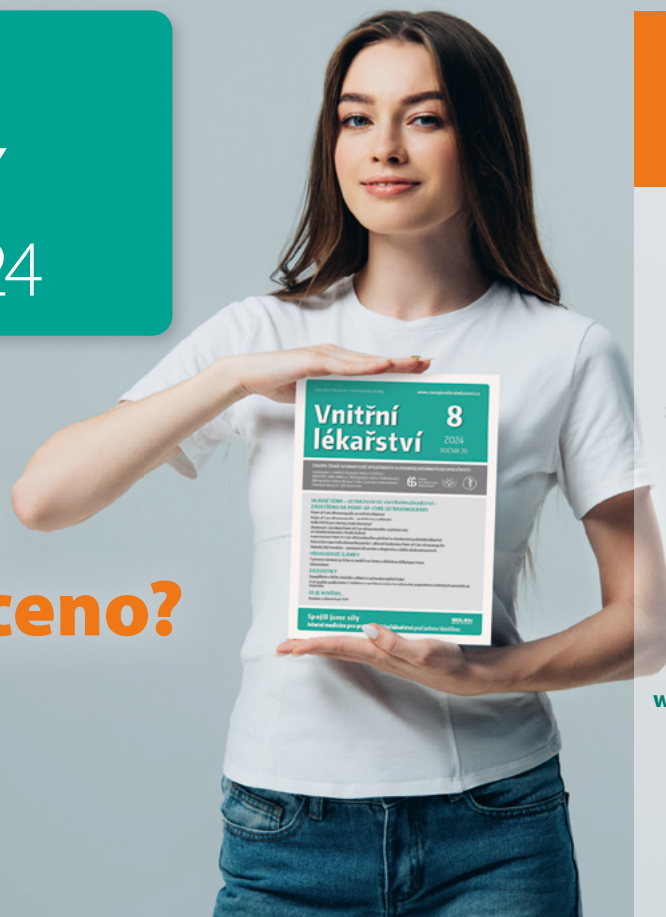
3. Wilson ML, Weinstein MP, Reinier LG, et al. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. *J Clin Microbiol.* 1992;30:323-9.
4. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1677-1680.
5. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol.* 2006;44:257-259.
6. Kolar M, Htoutou Sedlakova M, Urbanek K, et al. Implementation of Antibiotic Stewardship in a University Hospital Setting. *Antibiotics.* 2021;10(1):93.
7. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1381-5.
8. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the-Art. *Front Microbiol.* 2016;12(7):697.
9. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45:3546-3548.
10. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994;32:2829-2831.
11. Scheer C, Idelevich EA, Annane D, et al. Reported time to blood culture results in hospitals with 24/7 microbiological service compared to hospitals with limited microbiological service: results from an international survey in 870 hospitals. *ECCMID 2023.*
12. Drevinek P, Hurych J, Antuskova M, et al. Direct detection of ESKAPEc pathogens from whole blood using the T2Bacteria Panel allows early antimicrobial stewardship intervention in patients with sepsis. *Microbiologyopen.* 2021;10(3):e1210.
13. Salar-Vidal L, Fernández-Roblas F, Gadea-Gironés I, et al. T2 magnetic resonance for selected adult patients: experience in a tertiary hospital with sepsis code. *ECCMID 2023.*
14. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: A diagnostic study. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):547-554.
15. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, et al. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol.* 2015;6:791.
16. Torres-Sangiao E, Leal Rodríguez C, García-Riestra C. Application and Perspectives of MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Microbiology Laboratories. *Microorganisms.* 2021;9(7):1539.
17. Morgenthaler NG, Kostrzewa M. Rapid identification of pathogens in positive blood culture of patients with sepsis: review and meta-analysis of the performance of the sepsityper kit. *Int J Microbiol.* 2015;2015:827416.
18. Bazzi AM, Rabaan AA, El Edaily Z, et al. Comparison among four proposed direct blood culture microbial identification methods using MALDI-TOF MS. *J Infect Public Health.* 2017;10(3):308-15.
19. Azrad M, Keness Y, Nitzan O, et al. Cheap and rapid in-house method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS technology. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):72.
20. La Scola B, Raoult D. Direct Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Bottles by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry. *PLoS One.* 2009;4(11):e8041.
21. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido J et al. Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clin Microbiol Inf.* 2011;17(7):1007-1012.
22. Juiz P, Almela M, Melción C, et al. A comparative study of two different methods of sample preparation for positive blood cultures for the rapid identification of bacteria using MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;31(7):1353-1358.
23. Yonetani S, Ohnishi H, Ohkusu K, et al. Direct identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF MS using an in-house saponin method. *Int J Infect Dis.* 2016;52:37-42.
24. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Methodology – EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles. [cit. 2023-01-04] : Available from www: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/2023/2023_June/EUCAST_RAST_Breakpoint_Table_v_6.1_final_PDF.pdf
25. Kreidl P, Kirchner T, Fille M, et al. Antibiotic resistance of blood cultures in regional and tertiary hospital settings of Tyrol, Austria (2006-2015): Impacts & trends. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0223467.
26. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004;10:3-7.
27. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:451-458.
28. Htoutou Sedláková M, Fišerová K, Kolář M. Původci bakteriemií ve Fakultní nemocnici Olomouc. *Klin mikrobiol inf lék.* 2020;26(1):4-11.
29. Banerjee R, Humphries R. Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Blood Cultures and Their Clinical Impact. *Front Med. (Lausanne)* 2021;10(8):635831.
30. Fiserova K, Htoutou Sedlakova M, Kolar M. The impact of rapid blood cultures identification by MALDI-TOF MS technology. *ECCMID 2023*, the accepted abstract (Poster number P1564).

Vnitřní lékařství

na rok 2024

Už máte předplaceno?

 SOLEN
let s vámi

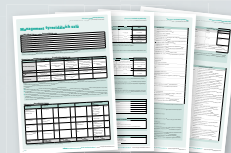


**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU
NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

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



OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC



WWW.WCIM2024.COM



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND
ČESKÉ
INTERNY



International Society
of Internal Medicine



Endorsed by
ACP
American College of Physicians

Účastníci
Kongresu ČIS
mají přístup
na WCIM

XXXI.
KONGRES
ČESKÉ
INTERNISTICKÉ
SPOLEČNOSTI ČLS
J. E. PURKYNĚ

WWW.KONGRESCIS.CZ

30. 10.–2. 11.
2024

Kongresové
centrum
Praha



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND
ČESKÉ
INTERNY



SOCIETATE ROMÂNĂ
DE INTERNĂ
J. E. PURKYNĚ



ČESKÁ ASOCIACE SEŠTERŮ
ČAS



Léčba asymptomatické hypertenze za hospitalizace – méně bývá často mnohem více!

Tomáš Zelinka

Centrum pro hypertenzi

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Ačkoliv nemáme pochyby o tom, že léčba chronické hypertenze snižuje kardiovaskulární riziko, málo se ví o tom, jak nakládat s akutními vzestupy hodnot krevního tlaku (TK) u jinak asymptomatických hospitalizovaných pacientů.

Vzestupy hodnot TK za hospitalizace se vyskytují velmi často a velmi pravděpodobně nesouvisí se špatně kontrolovanou chronickou hypertenzí. Za hospitalizace se výrazně odlišují podmínky pro měření TK ve srovnání s ambulantními.

Nedávno publikované observační studie ukázaly, že aktivní přístup k asymptomatickým vzestupům TK byl spojen s horšími výsledky než konzervativní přístup. Vedl k vzestupu komplikací spojených s poklesem TK jak během hospitalizace, tak i krátce po propuštění.

Asymptomatické vzestupy TK většinou nevyžadují léčbu antihypertenzivy a mohou být léčeny konzervativně. Po propuštění by měli být tyto pacienti pečlivě sledováni, zda tento vzestup TK byl přechodný, nebo trvalý.

Klíčová slova: měření krevního tlaku, hypertenze, hypotenze, morbidita.

Treatment of asymptomatic hypertension during hospitalization – less is often much more

Although there are no doubts that treatment of chronic hypertension reduces cardiovascular risk, little is known how to deal with acute elevations of blood pressure (BP) values among asymptomatic subjects during hospitalization.

In-hospital BP pressure elevations are relatively frequent and may not correspond with poorly controlled chronic hypertension. Conditions for BP measurement during hospitalization significantly differ from those recommended for outpatient settings. Recent published observational studies showed that active approach for asymptomatic BP elevations was associated with worse outcome compared to the conservative approach. It increased the risk in-hospital and early post-discharge BP-related complications.

Acute asymptomatic BP elevations usually do not require antihypertensive treatment and may be managed conservatively. After discharge, these patients should be followed very closely if these BP elevations were transient or permanent.

Key words: blood pressure measurement, hypertension, hypotension, morbidity.

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Její léčba výrazně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a je založena na důkazech z velkých randomizovaných studií. Při její léčbě bychom měli vycházet z platných doporučení – k dispozici máme nová evropská (Evropské společnosti pro hypertenzi) (1), mezinárodní (Mezinárodní společnosti pro hypertenzi) (2), americká (3) a dále pak i nově upravená česká doporučení (4). Na rozdíl od českých doporučení se ostatní věnují především dlouhodobým aspektům léčby

hypertenze, z krátkodobého pohledu se věnují jen hypertenzi spojené s orgánovou dysfunkcí při emergentních stavech. Česká doporučení se od těch mezinárodních odlišují snahou podchytit i další, jinak velmi časté aspekty léčby hypertenze, mezi něž patří například akutní elevace krevního tlaku (TK). S nimi se můžeme setkat jednak v běžné ambulantní praxi v podobě tzv. paroxysmální hypertenze, jednak i v nemocničním prostředí (4). To jsou situace, které zatím nebyly a nejspíše ani nikdy nebudou moci být řešeny randomizovanými studiemi.

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty a VFN, Praha
tzeli@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(3):181-186

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2024

Článek přijat po recenzích: 11. 3. 2024

V tomto přehledu bych se chtěl zaměřit na úskalí spojená s léčbou (nebo lépe managementem) akutních, ale jinak asymptomatických vzestupů (nebo jen zvýšených) hodnot TK u hospitalizovaných pacientů. Ty patří mezi stavy, s nimiž býváme velmi často konfrontováni jak ve službě, tak i při každodenní vizitě u lůžka nemocných.

Problematika měření TK za hospitalizace

Zatímco máme přesně stanovený způsob a podmínky, jak měřit TK v ambulanci nebo při domácím měření (5), v hospitalizačním prostředí není možné tyto podmínky z valné většiny případů splnit. Může to být například nesprávná poloha pacienta při měření – pokud už bývá pacient měřen vsedě, tak se nám prakticky nikdy nepodaří pacienta napolohovat tak, aby měl současně opřená záda o opěradlo a chodidla o podložku. Další odchylku od standardních podmínek měření TK představuje poloha přístroje vůči paži pacienta nebo vůči očím vyšetřujícího v případě ručního měření TK. Samostatnou kapitolu může tvořit i samotná kvalita používaných tlakoměrů a zda máme k dispozici i správnou manžetu pro měření TK na pažích s abnormálními rozměry – tzv. „dětskou“ pro sarkopenické pacienty (velmi častá situace u starších pacientů) nebo tzv. „širokou“ pro obézní pacienty. Problematické může být i vlastní utažení manžety. Zcela výjimečně je prováděno doporučené opakované měření TK, které je ale pro správnou diagnostiku hypertenze v ambulantních podmínkách zcela nezbytné. V roce 2014 byla publikována britská studie, která se právě zaměřila na nesprávnosti při měření TK u hospitalizovaných pacientů – frekvence chyb při měření TK je uvedena v tabulce 1 (6). Samotné technické chyby při měření mohou vést k rozdílu až 10–20 mm Hg ve srovnání s měřením za standardních podmínek (7).

Stejně jak nestandardně probíhá vlastní měření TK, tak bychom si měli dále uvědomit, že se pacient při měření v nemocničním prostředí nenachází v tzv. klidovém stavu. Jeho dosažení je vždy cílem při ambulantním nebo domácím měření TK, což je ale v nemocničním prostředí prakticky nemožné. Tím prvním problémem je samozřejmě to, že TK bývá měřen většinou ihned po vstupu do nemocničního pokoje nebo bezprostředně po jeho oslovení. Mezi další faktory, které mohou ovlivnit potřebné zklidnění před vlastním měřením TK, můžeme zařadit nejen bolest, pocit strachu či tísně, ale také jiné stavy, které mohou vést k určitému diskomfortu, jako je například močová retence. Hodnoty TK

Tab. 1. Odchylky od standardů měření krevního tlaku při hospitalizaci, které mohly ovlivnit vlastní naměřené hodnoty krevního tlaku

Odchylky od standardního měření	%
Nevalidovaný přístroj	100
Pouze jedno měření TK	96
Paže mimo úroveň srdce	69
Špatně umístěná manžeta	43
Personál mluví s pacientem během měření	41
Pacient v polosedě nebo ležící	39
Volná nebo těsná manžeta	38
Nevhodná velikost manžety	36
Chybějící opora zad	24
Překřížené dolní končetiny	15
Bez zklidnění před měřením	2

TK – krevní tlak. Upraveno dle Holland M et al. (6)

mohou být ovlivněny i některými patofyziologickými stavy spojenými se vzestupem hodnot TK, jako je například hypervolemie nebo použití léků spojených se zvýšením hodnot TK. Zmíněné faktory jsou shrnuty v tabulce 2 (8). Ve své podstatě se dá shrnout, že většina uvedených skutečností je léčitelná jiným způsobem než podáním antihypertenziva – anxieta podáním anxiolytika, bolest analgetikem nebo zaléčením patofyziologické příčiny (např. hypervolemie).

Poslední faktorem, který může dále problematiku měření TK komplikovat, je i častý výskyt fibrilace síní u hospitalizovaných nemocných. Ta je spojena s výrazně vyšší variabilitou hodnot TK než u pacientů se sinusovým rytmem (9).

Ve své podstatě se dá shrnout, že měření TK za hospitalizace vůbec nesplňuje požadavky na standardní měření TK, jak jsou shrnuty v doporučeních Evropské společnosti pro hypertenzi pro měření TK (Obr. 1) (5). Tuto skutečnost bychom měli mít vždy na paměti při hodnocení zjištěných naměřených hodnot TK.

Jistou nápomoc při zvažování navýšení chronické antihypertenzní terapie nebo zda jsou naměřené hodnoty TK způsobeny rozrušením může dát i 24hodinové monitorování krevního tlaku. Jeho nevýhodou je to, že nebývá běžně k dispozici i na interních odděleních. Na obrázku č. 2 je uveden záznam starší pacientky, hospitalizované na našem oddělení, u které byly opakovaně měřeny výrazně zvýšené hodnoty TK (až přes 200 mm Hg systolického TK), na druhé straně ale pacientka pociťovala vertigo a slabost ve vazbě na postavení 1–2 hodiny po užití ranní medikace. Zprvu jí byla navýšena terapie až na 5kombinaci antihypertenziv na základě měřených ranních hodnot TK, po zjištění nálezu při ambulantním monitorování TK byla ale terapie upravena na 3kombinaci antihypertenziv, což vedlo k vymizení stavů slabosti po postavení.

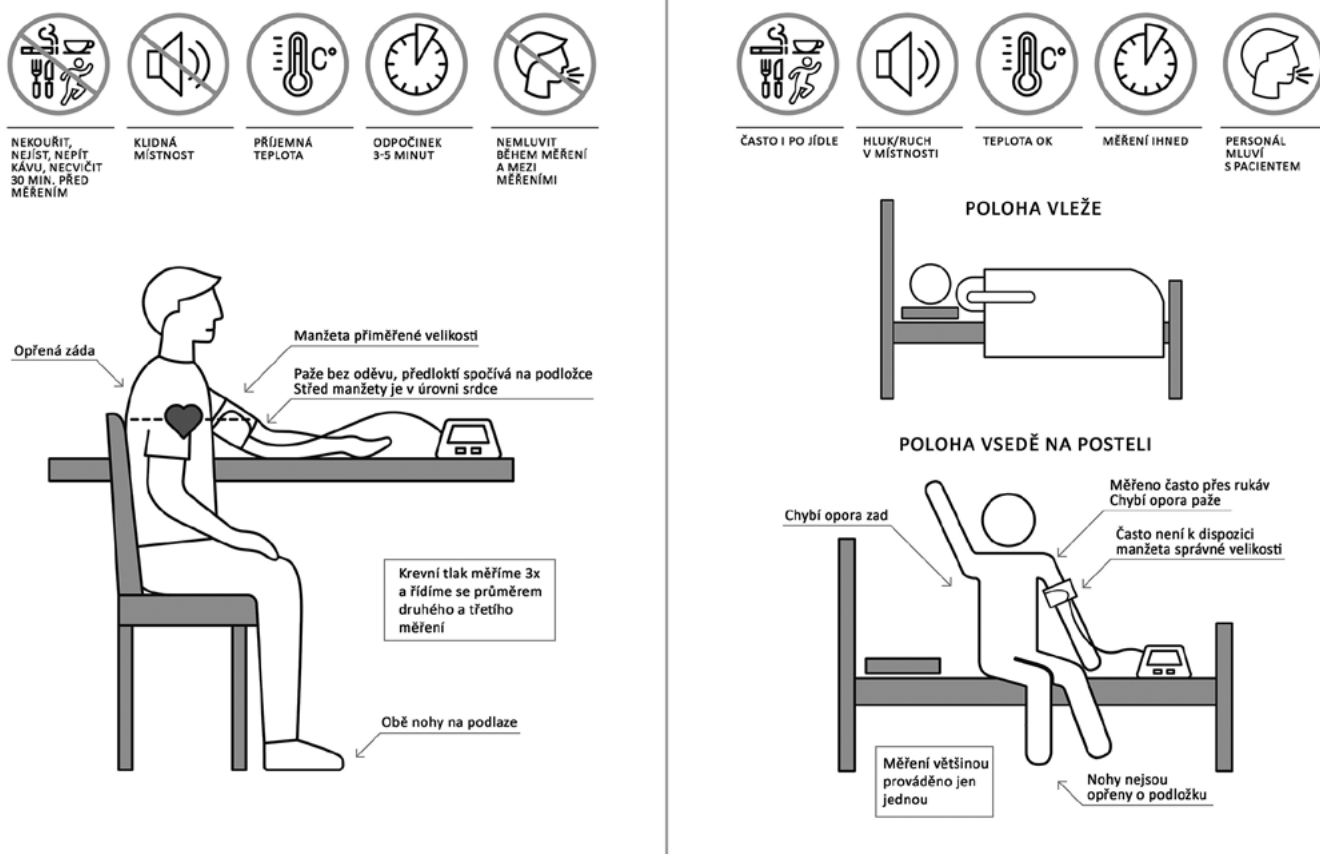
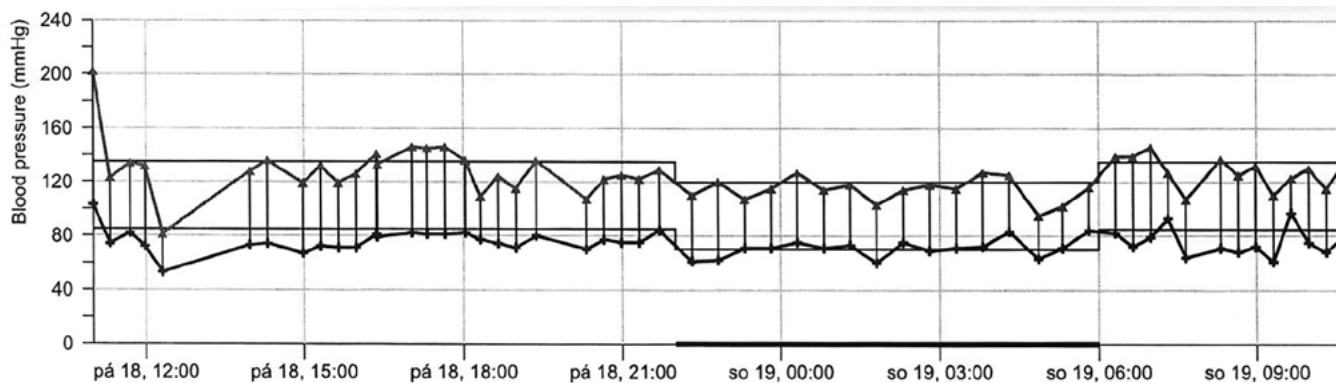
Přístup lékařů ke zjištěným zvýšeným hodnotám TK v nemocnici

Americká studie z roku 2010 provedená mezi 181 rezidenty (internisté, praktičtí lékaři a chirurgové) ve 3 nemocnicích států Jižní Karolína a Michigan zjistila, že většina tázaných (79 %) považovala kontrolu TK během hospitalizace za velmi důležitou a že její léčba by měla být založena na publikovaných doporučeních (66 %). Skoro polovina respondentů (44 %) se domnívala, že antihypertenzní léčbu je nutno zahájit/posílit i v případě mírně zvýšených hodnot TK (140–159 mm Hg). Skoro všichni dotázaní (91 %) uvedli, že pacienti mají být propuštěni

Tab. 2. Faktory spojené se vzestupem krevního tlaku za hospitalizace

1) Bolest
2) Strach
3) Akutní tíseň
4) Močová retence
5) Vysazení antihypertenziv
6) Vysazení alkoholu nebo jiných návykových látek
7) Perioperační období
8) Špatně léčená nebo nediodagnostikovaná hypertenze
9) Hypervolemie
10) Medikace (erythropoietin, steroidy, cyklosporin, sympatomimetika)

Upraveno dle Penmatsa et al. (8)

Obr. 1. Rozdíly mezi standardním měřením krevního tlaku v ordinaci (levá část obrázku) a v nemocnici. Upraveno dle Widimský et al. (4) a Stergiu et al. (5)**Obr. 2.** Záznam z 24hodinového monitorování u hospitalizované pacientky s výrazně zvýšenými hodnotami TK měřeny ráno a následnými symptomatickými poklesy TK

na terapii, která byla předepisována za hospitalizace. 72 % lékařů v této studii také uvedlo, že si nepřekontrolovávají naměřené hodnoty TK. Zajímavostí bylo, že se moc nelišil postoj rezidentů na chirurgických odděleních od rezidentů na interních odděleních (10). Další studie ukázala, že třetina lékařů ze 3 nemocnic ve státě Michigan by indikovala překlady na jednotku intenzivní péče u jinak zcela asymptomatického zvýšení TK – rezidenti při hodnotách TK 210/117 mm Hg a nemocniční lékaři při hodnotách 193/110 mm Hg (11). Nelze tedy vyloučit, že pro rozhodnutí o zahájení/navýšení terapie může mít mnohem větší význam samotné číslo než celkový stav pacienta.

Je velmi pravděpodobné, že rozhodování o zahájení/úpravě léčby hypertenze je založeno především na aproximaci z publikovaných

doporučení pro léčbu arteriální hypertenze. Ta jsou ale založena na analýze dlouhodobých dat z velkých randomizovaných studií, ne však na krátkodobých aspektech léčby, mezi něž můžeme zařadit i léčbu hypertenze za hospitalizace pro jinou diagnózu. V recentních českých či evropských doporučeních je doporučeno dosáhnout cílových hodnot TK do 3 měsíců od zahájení léčby s tím, že je ale nutno postupovat u každého pacienta individuálně, zvláště u nemocných s dlouhodobě zvýšenými hodnotami TK, u nichž může být rychlé snížení TK špatně tolerováno (1, 4). Podobně vyznívají i ostatní mezinárodní doporučení. To je ale jistě ve velkém protikladu s rutinní praxí v nemocnicích, kde často máme snahu znormalizovat hodnoty TK do pásma normálních hodnot během několika dní.

I samotné ordinace jednotlivých léků se mohou odlišovat od praxe uvedené v doporučení. Sám jsem se mnohokrát setkal s lékovými ordinacemi, kdy jsou antihypertenziva ordinována dle naměřených hodnot TK („podat při hodnotě systolického TK >140 mm Hg“). Takto mohou být ordinovány nejen jednotlivé substance, ale dokonce i fixní kombinace (Tab. 3). V ambulantní praxi tomu odpovídá často využívaná ordinace krátkodobého kaptoprilu dle naměřených hodnot TK („užít při TK > 180 mm Hg“). Tento způsob uvažování o léčbě arteriální hypertenze ale vůbec neodpovídá fyziologii kolísání TK na jedné straně a cílům léčby na straně druhé.

Může ovlivnit aktivní léčba hypertenze za hospitalizace prognózu pacienta?

Za normálních okolností je průtok krve mozkem udržován ve velmi širokém rozmezí hodnot TK díky změnám v cerebrovaskulární rezistenci. Pokud ale dojde k překročení horního limitu autoregulace, i malé změny v hodnotách TK mohou vést k významnému nárůstu v průtoku krve a následně ke vzniku vazogenního mozkového edému. Stejná situace ale může nastat i na opačné straně křivky, kdy i malé změny v hodnotách TK mohou být následovány významným snížením mozkové perfuze (12).

Již v roce 2010 byla publikována retrospektivní studie z Michiganu, která se zaměřila na použití intravenózních antihypertenziv – labetalolu nebo hydralazinu. U obou léků dochází po jejich podání k výraznému

poklesu hodnot TK, v případě hydralazinu doprovázeného také výraznou aktivací sympatického nervového systému, v případě labetalolu prohloubením jeho ortostatického poklesu TK. Tato studie ukázala, že neléčení pacienti pobývali v nemocnici kratší dobu ($6,5 \pm 9,7$ dne) ve srovnání s pacienty léčenými labetalolem ($9,6 \pm 11,1$ dne), hydralazinem ($10,6 \pm 13,1$ dne) nebo dokonce léčenými oběma látkami ($13,5 \pm 18,9$ dne). Ačkoliv se může zdát, že aktivně léčení pacienti byli více nemocní, jen u necelých 3 % pacientů bylo možno dohledat přítomnost akutního stavu vyžadujícího promptní snížení hodnot TK, jako jsou například akutní levostranné srdeční selhání, hypertenzní encefalopatie, disekce aorty nebo subarachnoidální krvácení (13).

V roce 2021 byla publikována další retrospektivní studie z USA – z Floridy, která analyzovala celkem 4 219 hospitalizovaných hypertoniců, u nichž bylo podáno ad hoc antihypertenzivum z důvodu zvýšených hodnot TK, které ale nebyly doprovázeny emergentním stavem. Do studie nebyli zařazeni pacienti přijatí na jednotku intenzivní péče, na porodnici, k chirurgickému výkonu či s infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodou. Jako kontrolní skupina posloužili ti pacienti, kterým nebyla podána ad hoc léčba. Léčba byla podána v 93 % případů parenterálně, nejčastěji byl použit stejně jako v minulé studii hydralazin (53 %) nebo labetalol (43 %). V 54 % případech byla léčba podána při systolickém TK ≥ 180 mm Hg a v ostatních v rozmezí hodnot 140–179 mm Hg. Více než jednou byla medikace podána celkem v 61 % případů. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 4 a ukazují, že se všechny komplikace náhlého snížení TK vyskytly signifikantně častěji v aktivně léčené skupině. Jejich výskyt také koreloval s parenterálním podáním nebo opakovaným podáním antihypertenziva (14). Ve stejném roce byla publikována další americká studie provedená tentokrát v 10 nemocnicích ve státě Cleveland, která víceméně potvrdila výsledky přechodných studií. U srovnatelných skupin pacientů (s navýšenou nebo nenavýšenou antihypertenzní medikací) byl zjištěn u aktivně léčené skupiny častější výskyt akutního selhání ledvin ($P < 0,001$), infarktu myokardu ($P = 0,003$), ne však cévní mozkové příhody. V tomto případě nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod mezi způsobem podání léků (perorálně nebo intravenózně), stejně tak v hodnotách TK, které byly důvodem podání antihypertenziva (140–159, 160–199 nebo > 200 mm Hg). Navýšení antihypertenzní terapie při propuštění nebylo spojeno s následným vyšším výskytem nežádoucích příhod jak do 30 dní, tak do 1 roku od propuštění (15).

Tab. 3. Ukázka ordinace antihypertenziv podle hodnot TK u hospitalizovaného pacienta

Medikace per os	
Anopyrin 100 mg tbl.	06
Helicid 20 mg cps.	06
Rytmonom 150 mg tbl.	18–06
Citalec 20 mg tbl.	06
Lactobacillus 2 cps.	12–18–06
Stadamet 500 mg tbl. při glykemii > 6 mmol/l	09
Sortis 20 mg tbl.	18
Agen 5 mg tbl. při TK $> 140/90$ max. 2x denně (nekombinovat s Triplixamem)	
Triplixam 10/2,5/10 mg tbl. při TK $> 140/90$ (místo Agenu, pokud ten nestačí)	
Smecta 1 sáček d. p. max 3x/den	
Kalnormin 1 g 2 tbl.	12–18–06
Diazepam 5–10 mg tbl. na noc d. p.	

Tab. 4. Souvislost mezi ad hoc podávanou antihypertenzní medikací a sledovanými klinickými parametry u hospitalizovaných pacientů

Klinický parametr	Pacienti s ad hoc medikací (n = 4 219)	Pacienti bez ad hoc medikace (n = 4 219)	P	Poměr šancí (95% interval spolehlivosti)
Ischemická příhoda				
Akutní poškození ledvin, n (%) [*]	538 (15,5)	444 (12,8)	0,002	1,24 (1,09–1,42)
Cévní mozková příhoda, n (%)	17 (0,4)	2 (0,05)	$< 0,001$	8,5 (1,96–36,79)
Náhlý pokles TK, n (%) [†]	350 (11,1)	103 (5,9)	$< 0,001$	2,05 (1,56–2,71)
Nemocniční mortalita, n (%)	33 (0,78)	14 (0,33)	0,006	2,36 (1,26–4,41)
Délka hospitalizace, dny (medián; 25, 75 kvartil)	4,7 (2,9–7,9)	2,9 (1,8–5,0)	$< 0,001$	

^{*}Akutní selhání ledvin bylo hodnoceno u 3 464 pacientů v každé skupině (nebylo hodnoceno u pacientů s akutním selháním ledvin při přijetí).

[†]Náhlý pokles TK byl hodnocen u 3 155 pacientů ve sledované skupině a u 1 741 pacientů v kontrolní skupině.

TK – krevní tlak.

Upraveno dle Mohandas et al. (14).

V roce 2022 byla publikována retrospektivní analýza celkem 224 265 pacientů z nemocnic ve státě Connecticut (do studie nebyli zařazeni pacienti s hypertenzním emergentním stavem, dále přijatí na JIP). Celkem 10 % pacientů mělo TK > 180/110 mm Hg po přijetí na oddělení a který při opakovaném přeměření neklesl. 40 % pacientů dostalo antihypertenzní léčbu a zbývajících 60 % léčeno nebylo. Zajímavým zjištěním bylo to, že pacientům bez léčby klesl během následujících 6 hodin TK minimálně stejně rychle jako léčeným pacientům. Důležitým zjištěním bylo ale i to, že se u pacientů léčených intravenózním antihypertenzivem vyskytl častěji pokles středního arteriálního tlaku o více než 30 % než u pacientů léčených orálním antihypertenzivem nebo neléčených vůbec (16). To, že tyto rychlé poklesy hodnot TK nejsou výhodné pro koronární cirkulaci, potvrdila další analýza uvedeného souboru, která prokázala častější výskyt infarktu myokardu u pacientů léčených intravenózními antihypertenzivy (5,9 % vs. 3,6 % neléčených). Naopak neprokázala vyšší výskyt cévních mozkových příhod nebo akutního selhání ledvin (17).

Poslední studií podporující teorii o škodlivosti léčby asymptomatického zvýšení TK za hospitalizace je loni publikovaná americká studie na veteránech starších 65 let (průměrný věk 74,4 let, jen 2,6 % žen), kteří byli první 2 dny léčení antihypertenzivy (20 % pacientů) nebo nebyli (80 % pacientů) pro asymptomatické zvýšení hodnot TK. I v tomto případě se ukázalo, že intenzivní léčba je spojena s častějším výskytem nežádoucích příhod (8,7 % vs. 6,0 % pacientů) – sledován byl pobyt na JIP (2,9 % vs. 2,5%), akutní selhání ledvin 5,5 % vs. 3,9 %), cévní mozková příhoda (0,2 % vs. 0,1 %), zvýšení BNP (0,3 % vs. 0,2 %) nebo troponinu (1,6 % vs. 1,4 %), hypotenze (14,5 % vs. 14 %) a dokonce propuštění do následné lůžkové péče (12,2 % vs. 10,1 %). I v tomto případě se ukázala jako škodlivější léčba intravenózními antihypertenzivy – v této studii byl dokonce zvýšený výskyt úmrtí a překladů na JIP v případě intravenózní léčby. Zjištěné rozdíly nebyly vysvětlitelné věkem, křehkostí, hodnotami TK před přijetím nebo ischemickou chorobou srdeční. Akutní antihypertenzní léčba škodila více pacientům se systolickým TK < 180 mm Hg než pacientům s TK ≥ 180 mm Hg (poměr šancí 1,34 vs. 1,15 ve srovnání s neléčenými pacienty) (18).

Dá se tedy shrnout, že ad hoc podávání antihypertenzní medikace pacientům za hospitalizace je spojeno s větší pravděpodobností vzniku nežádoucích příhod souvisejících s náhlým poklesem TK.

Další problematikou, se kterou jsme běžně konfrontováni během hospitalizace, je případná úprava chronické antihypertenzní terapie na základě měřených hodnot TK. V roce 2018 byla publikována retrospektivní studie čerpající data z informačního systému péče o americké veterány. Celkem 14 % veteránů hospitalizovaných pro nekardiální příčiny bylo propuštěno buď se zahájenou, nebo posílenou antihypertenzní terapií. Více než polovina těchto pacientů (52 %) ale měla velmi dobře kontrolovanou arteriální hypertenzi před přijetím do nemocnice. Byť nejdůležitějším důvodem pro posílení terapie hypertenze byla vlastní hodnota TK za hospitalizace, přesto byla terapie posílena i u 8 % pacientů, u nichž nebyly zjištěny zvýšené hodnoty TK za hospitalizace. Četnost posílení antihypertenzní terapie se nelišila mezi pacienty s horší životní prognózou a pacienty, u nichž bylo možné očekávat výraznější profit z posílené terapie,

jako jsou kardiovaskulární nebo renální choroby (19). Stejní autoři pak publikovali v roce 2019 retrospektivní analýzu pacientů starších 65 let, kterým byla během hospitalizace z nekardiálních důvodů (pneumonie, močová infekce a žilní tromboembolismus) navýšena antihypertenzní medikace (= zvýšena dávka nebo počet antihypertenziv). Při analýze dat 30 dní od propuštění bylo zjištěno, že navýšení antihypertenzní medikace vedlo k častějšímu výskytu časně rehospitalizace (poměr rizik (HR) 1,23 při 95% intervalu spolehlivosti (CI) 16–76), k závažnému nežádoucímu účinku spojeného s antihypertenzní medikací (návštěva akutního příjmu, hospitalizace pro pády, synkopy, abnormality iontů a akutní selhání ledvin) (HR 1,41, CI 34–370) a kardiovaskulárních příhod (mezi něž byla kromě akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody a srdečního selhání řazena i dekompenzace arteriální hypertenze) (HR 1,65, CI 1,13–2,4) ve srovnání s pacienty, u nichž nebyla antihypertenzní medikace měněna. Při analýze dat 1 rok od propuštění nebyl zjištěn zásadní rozdíl ve výskytu sledovaných příhod – mortalitě, rehospitalizacích nebo v závažných kardiovaskulárních příhodách mezi jednotlivými skupinami. Pokud byla analýza rozdělena na pacienty s dobře (TK < 140/90 mm Hg) a hůře (TK ≥ 140/90 mm Hg) kontrolovanou arteriální hypertenzí před hospitalizací, tak právě posílení antihypertenzní medikace u dříve dobře kontrolovaných hyperteniků vedlo k horším výsledkům než u pacientů s dříve hůře kontrolovanou hypertenzí ve srovnání s pacienty, jimž léčba nebyla navyšována (20). V roce 2021 pak stejná skupina autorů ukázala, že pacienti, kteří byli propuštěni se stejnou nebo sníženou antihypertenzní medikací, měli lepší perzistenci na medikaci než pacienti, u nichž byla medikace navýšena (P < 0,001) (21).

Shrnutí

To, že dlouhodobá léčba arteriální hypertenze je spojená s výrazným snížením kardiovaskulární morbidity a mortality, není nutné připomínat. Na druhé straně ale nevíme, jak přistupovat k pacientům s krátkodobě či jednorázově zvýšenými hodnotami TK, které bývají velmi často měřeny u hospitalizovaných, ale jinak zcela asymptomatických pacientů. Při jejich hodnocení bychom si měli nejdříve uvědomit, že tyto naměřené hodnoty TK vůbec neodpovídají požadavkům na standardní měření TK jako takového. Ale i pokud by se jednalo o správně naměřené hodnoty TK po technické stránce, i tak bychom měli mít vždy na paměti, že jsou nejspíše odrazem výraznějšího krát-

Tab. 5. Jak přistupovat ke zvýšeným hodnotám TK u jinak asymptomatických hyperteniků

Zopakovat měření TK s časovým odstupem
Zkusit zjistit příčinu vzestupu hodnot TK (bolest, rozrušení, močová retence) a zaléčit ji odpovídajícím způsobem
Nikdy neordinovat antihypertenziva způsobem „podat při TK > .. mm Hg“
Pokud se rozhodneme navyšovat antihypertenzní medikaci na základě opakovaně zvýšených hodnot TK, měli bychom tak činit velmi opatrně a neočekávat okamžitý pokles hodnot TK
Při propuštění brát v úvahu i možnost dalšího poklesu hodnot TK v domácím prostředí s doprovázejícími komplikacemi následkem navýšené antihypertenzní medikace a upozornit na jejich riziko pacienta/praktického lékaře
TK – krevní tlak

kodobého kolísání TK díky všem stimulům, kterým může být pacient během hospitalizace vystaven.

Zatím dostupná publikovaná data, byť se jedná jen o retrospektivní observační studie, ukazují, že přístup „méně je někdy více“ může být pro pacienta mnohem výhodnější než ad hoc ordinovaná medikace na základě změřených hodnot TK. To samé nejspíše platí i pro posilování chronické antihypertenzní medikace. Vyčkávací přístup může totiž pacienty paradoxně ochránit od zvýšeného výskytu nežádoucích příhod spojených s akutním snížením TK jak během hospitalizace, tak i v krátkém období po propuštění.

Vždy bychom si tedy měli uvědomit při konfrontaci s naměřenými zvýšenými hodnotami TK u asymptomatických hospitalizovaných pacientů, že byly získány zcela nestandardním způsobem na jedné straně a že naším cílem nemá být snížení hodnot TK v krátkém horizontu během hospitalizace na straně druhé. Nikdy bychom totiž neměli léčit samotné číslo, ale celého pacienta – tedy pátrat po možné příčině vzestupu TK. Po propuštění by měli být tito pacienti dále sledováni aby se dalo zjistit, zda zvýšení hodnot TK v nemocnici bylo jen přechodné, nebo se jedná již o trvalé zvýšení hodnot TK. Určitý návod, jak postupovat u těchto pacientů, je uveden v tabulce 5.

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 MZ ČR – RVO-VFN 64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, 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;41:1874-2071.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38:982-1004.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269-1324.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence.* 2022;12:1-25.
- Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39:1293-1302.
- Holland M, Lewis PS. An audit and suggested guidelines for in-patient blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2014;32:2166-70.
- Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens.* 2017;35:421-441.
- Penmatsa KR, Teki P, Gupta A. Hypertension in the hospitalized patient: An update. *Nefrologia. (Engl Ed)* 2021;41:605-611.
- Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stamboliu E, et al. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens.* 2019;37:2430-2441.
- Axon RN, Garrell R, Pfahl K, et al. Attitudes and practices of resident physicians regarding hypertension in the inpatient setting. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2010;12:698-705.
- Weder AB. Treating acute hypertension in the hospital: a Lacuna in the guidelines. *Hypertension.* 2011;57:18-20.
- Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med.* 2019;381:1843-1852.
- Weder AB, Erickson S. Treatment of hypertension in the inpatient setting: use of intravenous labetalol and hydralazine. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2010;12:29-33.
- Mohandas R, Chamarthi G, Bozorgmehri S, et al. Pro Re Nata Antihypertensive Medications and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Hypertension.* 2021;78:516-524.
- Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, Shaker V, Kojima L, Rothberg MB. Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults With Noncardiac Admissions. *JAMA Intern Med.* 2021;181:345-352.
- Ghazi L, Li F, Chen X, et al. Severe inpatient hypertension prevalence and blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2022;24:339-349.
- Ghazi L, Li F, Simonov M, et al. Effect of intravenous antihypertensives on outcomes of severe hypertension in hospitalized patients without acute target organ damage. *J Hypertens.* 2023;41:288-294.
- Anderson TS, Herzog SJ, Jing B, et al. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2023;183:715-723.
- Anderson TS, Wray CM, Jing B, et al. Intensification of older adults' outpatient blood pressure treatment at hospital discharge: national retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3503.
- Anderson TS, Jing B, Auerbach A, et al. Clinical Outcomes After Intensifying Anti-hypertensive Medication Regimens Among Older Adults at Hospital Discharge. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1528-1536.
- Anderson TS, Jing B, Fung K, Steinman MA. Older Adults' Persistence to Antihypertensives Prescribed at Hospital Discharge: a Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2021;36:3900-3902.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



ON-LINE kongres Diabetologie pro praxi 2024



Získejte z pohodlí domova
» až **6 kreditů** «
do systému vzdělávání ČLK

4. dubna až
31. srpna 2024



Programové bloky

Diabetologie pro praxi I

- Diabetes a kardiovaskulární riziko – Karásek D.
- Fibrilace síní u diabetiků – Vančura V.
- Diabetes a sport – Rušavý Z.
- Empagliflozin: jak zasáhnout tři cíle naráz? – Krčma M.
- Střevní mikrobiota, imunitní regulace a diabetes – Thon V.

Diabetologie pro praxi II

- Diabetik v urologické ambulanci – Mrkos D.
- Diabetes a těhotenství – Šinská A.
- Diabetik z pohledu androloga – Šrámková T.
- Možnosti ovlivnění absorpce levothyroxinu – Krčma M.
- Očkování u diabetiků – Pazdiora P.

Diabetologie pro praxi III

- Dopad diabetu na psychiku – Štechová K.
- Dopad psychiky na diabetes – Krolllová P.
- Jak diabetologům pomáhá spolupráce s psychologem – Maková T.
- Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů – Kraus J.
- Nízkosacharidová strava – Dohnal R.
- Spektrum bariatrických operací – Dočkal J.
- Kanagliflozin v léčbě diabetika 2. typu – Haluzík M.
- Použití patentovaných probiotik a bakteriálních metabolitů (butyrátu) v praxi diabetologa – Vagnerová H.

Přednáška podporovaná společností FAVEA Plus a. s.

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
I. interní klinika FN Plzeň

AKREDITACE dle nových pravidel ČLK

- Každý **programový blok** je ohodnocen **2 kredity**, které získáte po úspěšném složení autodidaktického testu.
- Celkem můžete získat **až 6 kreditů**.
- Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

CENA

- Registrační poplatek je **600 Kč**
a zahrnuje 3 programové bloky.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., v odborné spolupráci
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Mgr. Vendula Pávková,
mob.: +420 777 714 679, pavkova@solen.cz

Registrujte se na
<https://www.vysilame.tv/diabetologie> →



PARTNEŘI:



SOLEN MEDICAL EDUCATION

Léčba chorob s orgánovou dysfunkcí způsobenou „monoklonální gamapatií klinického významu“ (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)

Zdeněk Adam, Luděk Pour

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu“ (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS) je zastřešující termín pro velké spektrum poruch s poškozením orgánů monoklonálními imunoglobuliny (M-Ig) či volnými lehkými řetězci (free light chain – FLC), produkovanými typicky nemaligním klonem lymfatických či plazmatických buněk. Etiopatogeneze poškození organismu je velmi pestrá, patří sem depozice M-Ig či FLC, poškození biologickou aktivitou M-Ig, asociace tvorby M-Ig s nadměrnou produkcí angiogenních a proinflatorních cytokinů a někdy zůstává etiopatogeneze neobjasněná. Vymizení poruchy po potlačení tvorby M-Ig či FLC potvrzuje souvislost poškození s gamapatií. Některé formy MGCS poškozují dominantně jeden orgán, periferní nervy, kůži, ledviny či oči, zatímco jiné mají systémové projevy. Vyšetření M-Ig a FLC u jednotlivých poruch spolu s tkáňovými biopsiemi vedou ke stanovení diagnózy.

Léčba je podobná léčbě mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie, ale na rozdíl od těchto chorob není parciální remise dostačující, cílem je dosažení kompletní remise (CR) s totálním vymizením M-Ig a FLC. Jen CR je předpokladem signifikantního zlepšení a obnovení funkce orgánů a tkání. K léčbě se používá tzv. „clone-directed therapy“, vysoce účinná antiplazmocytní či antilymfocytární léčba obsahující monoklonální protilátky (anti-CD20 nebo anti-CD38), tedy kombinace s vysokou pravděpodobností dosažení úplného vymizení M-Ig a FLC. Další léčebnou možností jsou imunomodulační dávky intravenózních imunoglobulinů (2 g/kg) podávané v 28denních intervalech. Tato terapie brzdí progresi, neodstraňuje příčinu, proto musí být podávána dlouhodobě jako udržovací léčba.

Klíčová slova: monoclonal gammopathy of clinical significance; monoklonální gamapatie klinického významu.

Therapy of disorders with organ dysfunctions related to "Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance" – MGCS

Monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) is an umbrella term to describe a broad spectrum of disorders with remarkable organ dysfunctions related to the underlying non-malignant B or plasma cell clone. Although the clone itself is typically very small, it is associated with diverse clinical manifestations through different mechanisms, such as monoclonal protein deposition, the biological activity of the monoclonal immunoglobulin, or angiogenic/inflammatory cytokine hypersecretion, or the ethiopathogenesis is still unknown. Some predominantly involve a single organ, commonly peripheral nerves, kidney, skin and eye, while others are systemic diseases with syndromic presentations. Recognizing the clinical features with appropriate workups, analysis of monoclonal immunoglobulin in serum and urine and free light chain analysis in serum with particular tissue biopsies, are the key to making a timely diagnosis, especially when the kidney or skin is affected.

Treatment strategy is similar to multiple myeloma or Waldenström macroglobulinemia, complete remission of gammopathy is prerequisite of significant improvement of clinical symptoms and reversal of organ dysfunctions. Therapy is based on clone-directed therapy, application of high effective antiplasmocytic or antilymphocytic therapy with monoclonal antibody

(anti-CD20 or anti-CD38) with high probability of total disappearing of monoclonal immunoglobulin. Other therapeutic possibility is immunomodulation with high-dose intravenous immunoglobulin 2g/kg administered in 28days interval as maintenance therapy.

Key words: monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS.

Úvod

V klinickém slova smyslu je termín „monoklonální gamapatie“ zastřešujícím názvem pro všechny patologické stavy spojené s přítomností monoklonálního imunoglobulinu anebo klonálních volných lehkých řetězců. Dle charakteristiky produkujících buněk je lze rozdělit na podskupinu maligních a benigních monoklonálních gamapatií.

Při dělení do těchto základních podskupin přihlížíme jak k množství klonálních buněk, tvořících monoklonální imunoglobulin, ke koncentraci monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) a volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) v séru a v moči, tak k míře poškození organismu v souvislosti s tímto onemocněním.

Maligní gamapatie svým destruktivním vlivem na nemocné na sebe upozornily již dávno, a tak se v medicínské literatuře objevil popis mnohočetného myelomu již v 19. století a popis Waldenströmovy makroglobulinemie počátkem 20. století.

Nemaligní gamapatie byly rozpoznávány a definovány až v druhé polovině dvacátého století.

Nejmladší jednotka ze skupiny nemaligních gamapatií byla definována v roce 2018 (1) a mezinárodní hematologickou komunitou přijata v roce 2020 (2). Tato jednotka nese název „monoklonální gamapatie klinického významu – Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS“ a představuje nové skupinové označení pro poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, který je sice produkován nevelkou, obvykle benigní buněčnou populací, který ale je toxický pro organismus a poškozuje jej.

Podstatou léčby patologických stavů ze skupiny MGCS je kompletní potlačení tvorby M-Ig nebo FLC stejnými léky, jaké se používají u maligních gamapatií, anebo podávání udržovací léčby nitrožilními imunoglobuliny (IVIg) v imunomodulačních dávkách (2 g/kg 1x za 28 dní).

Podrobné popisy jednotlivých poruch ze skupiny MGCS i s obrazovou dokumentací lze nalézt v knize „Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci“, vydané v roce 2023 (3). Tento text stručně informuje o léčbě těchto poruch. Vzhledem k nemaligní biologické podstatě nemocí musí být vždy schválena plátcem zdravotní péče.

Terminologie pro nemaligní gamapatie

V šedesátých letech minulého století začal používat Jan Waldenström termín „benigní monoklonální gamapatie“ pro popis vyšetřovaných zdravých osob, u nichž laboratorně prokázal přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při absenci klinických příznaků i morfologického průkazu maligní choroby typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferace. První publikace, které užíly termín benigní monoklonální gamapatie, jsou z roku 1964 (4).

V roce 1978 navrhl Robert Kyle změnu termínu „benigní monoklonální gamapatie“ na nový termín: „**monoklonální gamapatie ne-**

jistého významu“ (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS). Ve své práci popsal sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v mnohočetný myelom (MM), v morbus Waldenström anebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k této nejisté budoucnosti lidí s „benigní monoklonální gamapatií“ navrhl Kyle používat termín „monoklonální gamapatie nejistého významu“ (5). Tento termín je trvale používán a dnes již má i svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10), D-478, ačkoliv nejde o nemoc, jde o „prekancerózu s určitým rizikem transformace v maligní krevní onemocnění.“

V roce 2001 popsal Bradwell a spoluautoři ekonomicky přijatelnou metodu stanovení volných lehkých řetězců v séru. Vyšetření volných lehkých řetězců bylo následně prováděno u četných diagnóz a u monoklonálních gamapatií se stalo již neodmyslitelnou součástí vyšetření. V roce 2010 byl definován termín „**Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: – LC-MGUS**“ neboli monoklonální gamapatie nejasného významu z lehkých řetězců. Tuto odchylku definovali jako abnormální poměr koncentrace volných lehkých řetězců v séru při absenci kompletní molekuly M-Ig a zvýšení koncentrace postiženého volného řetězce (involved FLC) nad horní limit normy (6). Později bylo toto kritérium doplněno o údaj o odpadu Bence-Jonesovy bílkoviny v moči: odpad do 0,5 g/24 hodin. Tím se LC-MGUS odlišil od jednotky zvané „idiopatická Bence-Jonesova proteinurie“ (množství Bence-Jonesovy bílkoviny \geq 0,5 g/24 hodin), která je již spojena s podstatně vyšším rizikem transformace do MM.

Bence-Jonesova bílkovina je historický termín pro volné lehké řetězce v moči. Dr. Henry Bence Jones při vyšetřování moče se symptomu Kahlerovy choroby (neboli mnohočetného myelomu) prokázal v roce 1845 bílkovinnou látku, která ve zkumavce precipitovala při 56 st. C a při dalším zahřátí na 100 st. C se opět rozpustila. Klasická bílkovina zahřátím denaturuje a již se nerozpouští. Teprve o mnoho let později bylo zjištěno, že tuto vlastnost mají právě jen volné lehké řetězce imunoglobulinů v moči.

Definice LC-MGUS je založena na analýze 21 463 osob starších 50 let. Pracovníci Mayo Clinic stanovili prevalenci LC-MGUS na 0,8 %. Prevalenci klasického MGUS a LC-MGUS stanovili o něco vyšší než předchozí práce Roberta Kyleho, na 4,2 % v populaci věku \geq 50 let, což zřejmě souvisí se zvýšenou senzitivitou detekčních metod. Riziko přechodu do myelomu bylo u osob s „light chain MGUS“ nižší, jen 0,3 % za rok (6). Překvapivým zjištěním bylo, že 23 % pacientů s LC-MGUS mělo nějakou formu poškození ledvin, která souvisela s přítomnou plazmocelulární dyskrazií (6). Termín „light-chain MGUS“ byl akceptován hematologickou veřejností i s navrženými kritérii.

V letech 2000 až 2020 se podstatně rozšířilo poznání velmi pestrých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Četné popisy jednotlivých případů a malých sérií pacientů dokumentovaly skutečnost, že klonální plazmatické buňky či lymfoplazmocytární buňky v některých případech produkují pro organismus toxický M-Ig, který poškozuje člověka, i když počtem buněk a pomalou proliferací jde o nemaligní klon, který by pro svoji nepočetnost a nevelkou koncentraci M-Ig nevyžadoval žádnou léčbu.

Profesor Giuseppe Merlini popsal již v roce 2006 tyto situace termínem „dangerous small B-cell clone“ neboli nebezpečný malý klon, odvozený z B-linie, který člověku ubližuje a případně jej zabíjí (7). A toto poznání zahájilo testování „clone oriented therapy“ pro léčbu těchto stavů.

V posledních dvaceti letech byly popsány další nové formy (jednotky) poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem či jeho částmi. Zjistilo se, že nejčastěji jsou monoklonálním imunoglobulinem poškozovány ledviny, kůže nebo nervový systém. Pro tyto nejčastější formy vznikla skupinová pojmenování, která se objevují v medicínské literatuře:

- „monoclonal gammopathy of cutaneous significance“ (8, 9),
- „monoclonal gammopathy of renal significance“ (10),
- „monoclonal gammopathy of neurological significance“ (11, 12).

V roce 2018 kolektiv odborníků zaměřených na oblast monoklonálních gamapatií, mezi nimiž byl opět Robert Kyle z Mayo Clinic a další známé osobnosti z USA a Evropy, navrhl nový zastřešující termín **„Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance“ – MGCS**, česky – monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS. Tento název vznikl jako mezinárodní konsenzus odborníků na monoklonální gamapatie (1).

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu“ je zastřešující název (deštník) pro velkou skupinu patologických stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin nebo jeho části, a u nichž se osvědčila léčba potlačující tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu.

Návrh nové klinické jednotky MGCS byl poprvé zveřejněn v roce 2018 (1). Edukační kniha, vydávaná pravidelně u příležitosti sjezdů Americké hematologické společnosti, obsahovala v roce 2020 kapitulu věnovanou této jednotce (2). Termín MGCS byl tedy v roce 2020 akceptován Americkou hematologickou společností (2). Velký počet publikací s tématem „monoclonal gammopathy of clinical significance“, který se objevil po roce 2020, signalizuje přijetí tohoto skupinového označení mezinárodní odbornou veřejností.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií shrnuje tabulka 1.

Definice termínu „monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) a přehled jednotek do ní řazených

Nový termín „monoklonální gamapatie klinického významu“, jehož definici uvádí tabulka 2, je tedy v mnoha případech indikací k cílené léčbě.

Fernand a spoluautoři v první publikaci z roku 2018 jednotku MGCS členili dle známého či předpokládaného patofyziologického mechanismu poškození organismu (1):

- poškození organismu vzniká vlivem depozit M-Ig nebo jeho částí ve formě amorfni, krystalické, mikrotubulární nebo fibrilární,
- poškození organismu vzniká protilátkovou aktivitou M-Ig namířenou proti tkáňovým antigenům (autoantigenům),

Tab. 2. Naplnění diagnózy MGCS

Definice monoklonální gamapatie klinického významu (1, 2) (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)
V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nálezh odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je, stejně jako u MGUS, nižší než 10 %.
V séru, případně v moči je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce (FLC).
V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu. V případech potlačení jeho produkce reparační mechanismy vedou k ústupu patologických změn (1, 2).

Tab. 1. Vývoj poznání a terminologie pro přítomnost monoklonálního imunoglobulinu či klonálních volných lehkých řetězců bez přítomnosti maligního onemocnění

1960 (J. Waldenström) (4)	Benigní monoklonální gamapatie
1978 (R. Kyle) (5)	Monoklonální gamapatie nejistého významu, „Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS“ (Dg. MKN-10: D-472)
Bradwell AR, 2001.	Nově zavedl stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chain – FLC) v séru do klinické praxe
2010 (6) (A. Dispenzieri)	Monoklonální gamapatie nejistého významu z lehkých řetězců, „Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – LC-MGUS“ (Dg. MKN-10: D-472)
2010–2020 (7–12)	Prohloubilo se poznání různých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, získány zkušenosti s „clone oriented therapy“ a vznikla skupinová označení: <ul style="list-style-type: none"> ■ „monoclonal gammopathy of renal significance“ ■ „monoclonal gammopathy of neurological significance“ ■ „monoclonal gammopathy of skin (cutaneous) significance“
2018 (J. P. Fernand) (1)	Skupina odborníků z Mayo Clinic a Evropy navrhla nový zastřešující termín: „monoklonální gamapatie klinického významu“ Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS Návrh charakterizovali jako nový koncept s terapeutickou implikací
2020 (2) (A. Dispenzieri)	Kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti s názvem Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS

- poškození organismu vzniká tvorbou imunitních komplexů, jejichž součástí je M-Ig, s následnou aktivací komplementu,
- poškození organismu vzniká zvýšenou tvorbou cytokinů (interleukinů) a M-Ig s touto zvýšenou tvorbou nějak souvisí, podrobnější patofyziologie těchto procesů není známa,
- patofyziologie poškození organismu zatím vůbec není známa.

Nezměrnou pestrost poruch spadajících pod skupinové označení MGCS ilustruje obrázek 1.

Druhé možné dělení MGCS je dle dominující orgánové či tkáňové lokalizace poškození dle publikace z roku 2018, taktéž autorů z Mayo Clinic (13). A toto dělení jsme vtěsnali do tabulky 3.

V současnosti je v případech MGCS doporučována „clone-directed strategy“ neboli léčba, která cílí na nebezpečný malý B-lymfocytární či plazmocytární klon, který tento toxický M-Ig produkuje (1, 7). Informace o léčbě se odvozují z publikovaných zkušeností s léčbou jednotlivých pacientů či malých souborů nemocných. Pouze léčba pacientů s primární systémovou AL-amyloidózou byla testována v randomizovaných klinických studiích. Tyto zkušenosti je možno vztáhnout i na jiné jednotky z této skupiny.

Druhá možnost léčby v případech poškození organismu kompletní molekulou monoklonálního imunoglobulinu, který svojí vazbou na tělu vlastní antigeny a buňky aktivuje patologické procesy, je opakovaně podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) v imunomodulačních dávkách (14).

Léčba nitrožilními imunoglobuliny (IVIg)

Imunomodulační dávka nitrožilně aplikovaných imunoglobulinů (IVIg) je 2 g/kg hmotnosti pacienta, zatímco substituční dávka, občas podávaná pacientům s mnohočetným myelomem, B-CLL či Waldenströmovou makroglobulinémií, je obvykle jen 20 g 1x za 28 dní

Léčba imunomodulační dávkou IVIg je léčbou udržovací. Je nutno ji aplikovat dlouhodobě, obvykle v 28denních intervalech, do doby, než se objeví jiný účinný lék, který pomůže eradikovat monoklonální imunoglobulin. Efekt léčby imunomodulačními dávkami IVIg se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu, modifikací funkce komplementu a ovlivněním buněčné odpovědi. Podrobnější informace o léčbě IVIg jsou uvedeny v české literatuře (14, 15). V popisech jednotlivých chorob ze skupiny MGCS v knize „Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci“ se pak uvádí zkušenosti s léčbou IVIg (16–19).

Cílená léčba („clone-directed strategy“)

Léčba může „cílit“ na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje.

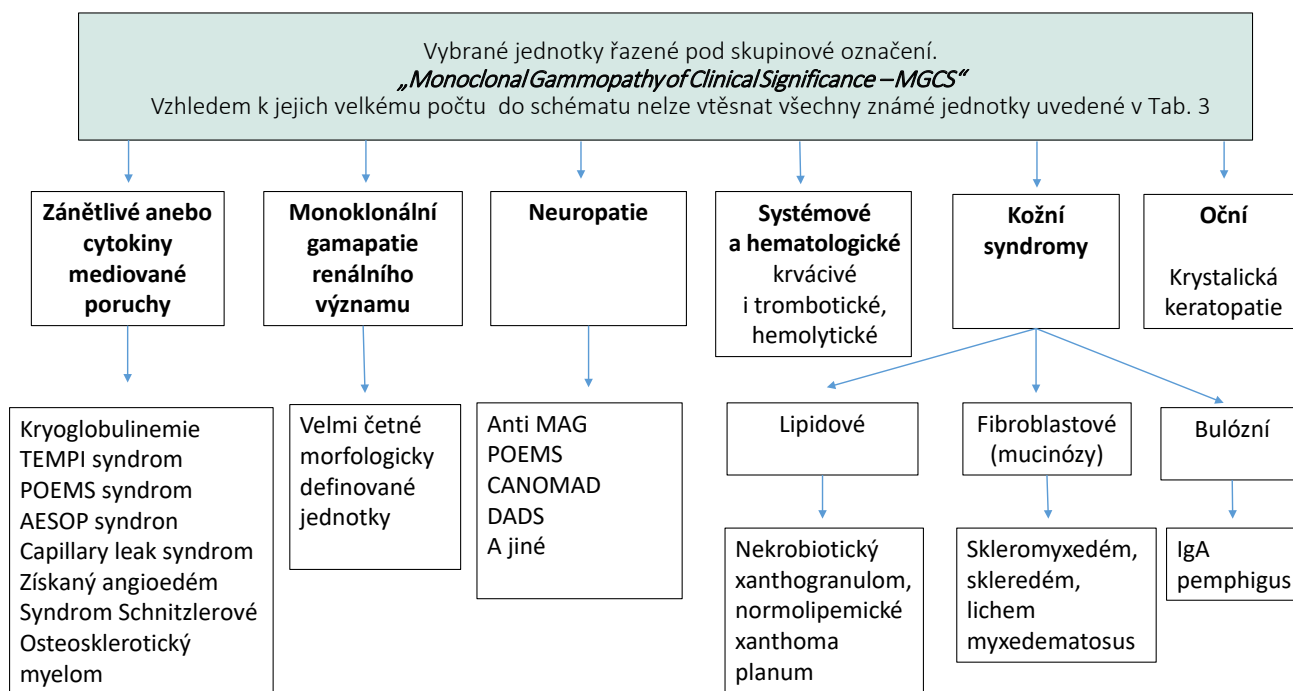
A zde je třeba rozlišit gamapatie tvořící monoklonální imunoglobulin typu IgM, tedy lymfoplazmocytární typ MGCS, od plazmocytárních typů MGCS, tvořících non-IgM monoklonální imunoglobuliny (7).

Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu IgM

Pokud chceme eradikovat klon produkující monoklonální imunoglobulin typu IgM, používá se jako základ léčby monoklonální protilátka zaměřená proti antigenu CD20, nejčastěji rituximab. Ale jsou i popisy léčby těchto chorob kombinacemi s obinutuzumabem. U pacientů s monoklonální gamapatií typu IgM, kteří nesplňují diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie, lze použít kombinaci rituximabu s glukokortikoidy. Cílem léčby je dosažení kompletního vymizení monoklonálního imunoglobulinu, neboť to je podmínkou pro následné orgánové zlepšení.

K této dvojkombinaci je možno přidat i cytostatika typu cyklofosfamid nebo bendamustinu. Léčba trojkombinacemi (například antiCD20 monoklonální protilátka, glukokortikoid a bendamustin) dosahuje vyšší

Obr. 1. Spektrum poruch spadajících pod MGCS



Tab. 3. Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS a Rajkumar SV (2018) (13)

Název jednotky	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
Kožní formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný angioedém neboli získaný deficit C1 inhibitoru	Opakované ataky angioedému bez kopřivky či pruritu	Protilátky proti inhibitoru C1 esterázy
Kryoglobulinemie Nekrobiotický xantogranulom	Akrocyanóza, purpura, kožní ulcerace, periferní neuropatie, artralgie, glomerulonefritida	Precipitace M-Ig nebo vazba M-IgM na polyklonální IgG v chladu s tvorbou imunokomplexů Důsledkem jsou pak vaskulitidy či hyperviskozita
Xantoma planum	Žluto-oranžové papuly/plaky někdy s ulcerací Lokalizace na víčku způsobuje proptózu, ale lokalizace může být kdekoliv, játra, kardiopulmonální systém	Nejasná, spekuluje se, že M-Ig se váže na lipoproteiny a tyto komplexy akumuluji pěníte histiocyty (foamy cells)
Syndrom Schnitzlerové	Ataky kopřivky s bolestí kostí, kožními změnami a známkami zánětlivé reakce	Nejasný mechanismus
Skleromyxedém	Voskovité papuly nebo plaky, artralgie, může být i restriktivní plicní porucha	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy
Skleredém	Infiltrace podkoží mucinovými hmotami ztuhnutí kůže, obstrukce	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy, podobně jako u tyreoidní orbitopatie, kde je ale mucin produkován jen lokálně v orbitě
Cutis laxa (volná kůže)	Narušení elasticity kůže	Nejasný mechanismus
Endokrinnologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Inzulínový autoimunitní syndrom	Epizodické stavy zmatenosti, pocení závratě, letargie, palpitace, křeče	
Prostě známky hypoglykemie	M-Ig se váže na inzulín; výsledná hyperglykemie podporuje další uvolňování inzulínu; nakonec pro nadbytek inzulínu dochází k hypoglykémii	
Hematologické formy poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný von Willebrandův syndrom	Modřiny, krvácení z mukóz, krvácení do měkkých tkání vlivem snížené koncentrace faktoru 8	M-Ig namířený proti von Willebrandovu faktoru s jeho následným odstraněním nebo interference s jeho vazbou na trombocyty či kolagen
Získaný atypický hemolyticko-uremický syndrom	Anémie, selhání ledvin	M-Ig zasahuje do alternativní cesty aktivace komplementu
Nemoc chladových aglutininů	Akrocyanóza, aglutinace erytrocytů v chladu, intravaskulární hemolytická anémie, většinou IgMκ-MGUS či MW	M-IgM namířené proti antigenu erytrocytů, v chladu dojde k navázání a akrocyanóze a na to naváže komplementem mediovaná hemolýza
TEMPI syndrom	Teleangiektázie, erytrocytóza, zvýšená hladina erytropoetinu, MGUS, perinefrické kolekce tekutin a intrapulmonální zkraty	Nejasná
Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem		
Glomerulopatie vazbou protilátek na bazální membránu	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti bazální membráně
C3 glomerulonefritida	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Nemoc denzních depozit (Dense deposit disease)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Fibrilární glomerulonefritida	Hematurie, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Fibrilární depozita M-Ig v glomerulech
Imunotaktoidní glomerulonefritida (Immunotactoid glomerulonephritis)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Mikrotubulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci (Light-Chain Proximal Tubulopathy), sem patří i Fanconiho syndrom	Aminoacidurie, hyperfosfaturie, normoglykemická glykosurie, proximální renální tubulární acidóza obvykle FLC MGUS typu FLCκ	Přímé toxické poškození proximálních renálních tubulů volnými lehkými řetězci (FLC)
Membránová nefropatie (Membranous nephropathy)	IgG3κ-MGUS; poškození glomerulární membrány s proteinurií	Protilátka proti A2 receptoru fosfolipázy
Choroba z ukládání monoklonálního imunoglobulinu (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease – MIDD)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, renální poškození, nejčastěji u κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Progresivní glomerulonefritida s depozity M-Ig. (Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, poškození funkce ledvin Obvykle při IgG3κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech

Tab. 3. Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS a Rajkumar SV (2018) (13) (pokračování)

Název jednotky	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
Neurologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
CANOMAD	Chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie, při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylových protilátkách	Protilátky proti disialosyl gangliosidům
POEMS	Polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, kožní změny, nejčastěji λ -MGUS	Nejasná
Demyelinizační senzitivně-motorická polyneuropatie	Distální, demyelinizační, symetrická neuropatie (ataxie, postižení motorických vláken jen mírné), obvykle při IgM-MGUS	Protilátka proti „myelin-associated glycoprotein – MAG“, gangliosidům nebo asialo-GM1
Sporadická získaná nemalinná myopatie (Sporadic late-onset nemaline myopathy)	Svalová slabost a atrofie, která může vyústit v respirační selhání a kongestivní kardiální selhání	
Oční		
Korneální depozita mědi (Corneal copper deposition)	Snížená zraková ostrost, difúzní nahnědlá zbarvení rohovky, hypercupremie, často při IgG-MGUS	Rohovková depozita M-Ig se silnou afinitou k mědi
Krystalová keratopatie (Crystalline keratopathy)	Snížená zraková ostrost, opacita rohovky, nejčastěji při IgG κ -MGUS	Korneální depozita M-Ig formujících krystalické struktury
Jiné formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Aquired capillary leak syndrome	Opakované ataky anebo chronický problém: hypovolemický šok s generalizovaným edémem a zvýšeným počtem erytrocytů v krevním obraze způsobeným hemokoncentrací	Nejasný mechanismus
Histiocytóza s ukládáním krystalů imunoglobulinů („Crystal-storing histiocytosis“ neboli „Monoclonal immunoglobulin storing histiocytosis“)	Akumulace histiocytů s depozity imunoglobulinu v krystalické struktuře; postižena bývá kostní dřeň, exokrinní žlázy, ledviny, trávicí trakt, lymfatické uzliny a slezina	Akumulace lehkých řetězců ve formě krystalických struktur v histiocytech

počet léčebných odpovědí a déletrvající léčebné odpovědi než dvoj-kombinace (antiCD20 protilátka a glukokortikoid). To bylo opakovaně prokázáno při léčbě nemoci chladových aglutininů a dalších (11, 20–25).

Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu non-IgM

Cílem léčby musí být dosažení kompletní remise, tedy totálního vymizení toxického monoklonálního imunoglobulinu nebo FLC. Dosažení parciální remise, s níž se často spokojíme u pacientů s mnohočetným myelomem, není v případě léčbě MGCS dostačující.

Paradoxně je tedy v případech, spadajících pod skupinové označení MGCS, nutné podání té neúčinnější antiplazmocytární léčby. A to v současnosti znamená podání kombinace, která obsahuje také antiCD38 monoklonální protilátku, tedy daratumumab nebo isatuximab (26). To potvrzují studie s léčbou primární AL-amyloidózy. Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob ze skupiny „Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS“, chorob, u nichž v kostní dřeni není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočtený klon plazmocytů. V případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu. A právě zde má daratumumab excelentní výsledky. Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA, v níž bylo celkem 388

pacientů randomizováno do skupiny léčené kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu (195 pacientů), anebo pouze kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu (193 pacientů). Pacienti dostávali cyklofosamid, bortezomib a dexametazon po šest cyklů. Skupina, která dostávala navíc daratumumab, v něm pokračovala celkem po dva roky. Léčba druhé linie musela být podána u 42 % pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10 % pacientů ve skupině, která měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 4. Skupina, která dostávala ke standardní léčbě navíc daratumumab, dosahovala léčebné odpovědi rychleji a léčebné odpovědi byly hlubší, podstatně častěji splňovaly kritéria kompletní remise či velmi dobré parciální remise (CR/VGPR), které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď (27).

Daratumumab tím, že navodil u velkého procenta pacientů hematologickou odpověď kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise (VGPR), přispěl k podstatně vyššímu procentu orgánových léčebných odpovědí (27).

Daratumumab je proto považován za velmi přínosný lék nejen pro primární AL-amyloidózu, ale i pro všechny další choroby spadající pod skupinové označení MGCS.

Tab. 4. Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosamid, bortezomib dexametazon (27)

Léčebné schéma studie ANDROMEDA	Počet léčebných odpovědí (ORR)	Léčebné odpovědi typu VGPR/CR	Kardiální léčebná odpověď	Renální léčebná odpověď
Daratumumab + cyklofosamid bortezomib a dexametazon	92 %	79 %	42 %	54 %
Cyklofosamid, bortezomib a dexametazon	77 %	49 %	22 %	27 %

Nejvíce publikací popisujících použití léčby obsahující antiCD38 protilátku je z oblasti nefrologie. Úspěchy kombinované léčby obsahující daratumumab byly popsány u různých histologických forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem anebo FLC. Jisté to souvisí s její vyšší frekvencí a poměrně jednoznačným imunohistochemickým průkazem volných lehkých řetězců či monoklonálního imunoglobulinu jako etiopatogenetické příčiny nefropatie. Po AL-amyloidóze je asi nejčastější formou poškození ledvin „light chain deposition disease“, a tak i publikací o přínosu antiCD38 protilátky je zde více (28, 29, 30).

Ale i u dalších morfoloických typů poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem byly prokázány úspěchy této intenzivní léčby (31–34).

V případech kožních projevů poškození monoklonálním imunoglobulinem se často popisuje úspěch udržovací léčby IVIGy. Nicméně i u kožních komplikací MGCS byla v případě prokázané souvislosti kožních změn s monoklonálním imunoglobulinem úspěšná léčba anti-CD38 monoklonální protilátkou (35).

Závěr

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) byl navržen v roce 1978, byl akceptován mezinárodní hematologickou komunitou a je obsažen i v mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) pod kódem D-472. Poslední guidelines České myelomové skupiny informují o doporučených intervalech a rozsahu kontrol při sledování osob s MGUS. Orgánovému poškození monoklonálním imunoglobulinem, jeho diagnostice a léčbě je v české medicínské literatuře věnováno podstatně méně pozornosti než maligním monoklonálním gamapatiím (mnohočetnému myelomu a Waldenströmově makroglobulinemii).

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS“ byl navržen v roce 2018 (1, 2). Podrobný popis všech jednotek pod tento název řazených je uveden v knize z roku 2023 (3). Sjednocení všech těchto forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem anebo klonálními volnými řetězci imunoglobulinů pod zastřešující termín MGCS by mělo zlepšit epidemiologickou informovanost a mělo by vyústit v registraci nových léků i pro tento typ chorob. Pacienti s poškozením organismu monoklonálním imunoglobulinem mají prospěch z léčby potlačující tento malý nemaligní klon, podobně jako pacienti s mnohočetným myelomem nebo s Waldenströmovou makroglobulinemií, což je potvrzeno zde citovanými studiemi.

Kolem roku 2020 se začíná zkoušet rozšíření již stávajícího skríningu maligních chorob o skrínung monoklonálních gamapatií. To je zcela nová idea. Celopopulační studie s názvem „The Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma study (iStopMM)“, byla zahájena v roce 2016 na ostrově Island. Účast na studii byla nabídnuta všem obyvatelům Islandu narozeným před rokem 1976 neboli starším 40 let. Z 148 704 osob populace Islandu, splňujících věkové kritérium, 80 759 (54,3 %) souhlasilo se vstupem do studie (36, 37). Cílem této studie je odpovědět na otázku, zda by skrínung gamapatií byl přínosem pro populaci. Studie bude vyhledávat nejen maligní gamapatie, ale poškození organismu nemaligní gamapatií (MGCS). Oblasti poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem šedou zónou a informace, že pacient má monoklonální gamapatii, povede přesnější diagnostika poškození funkce ledvin (36, 37). Pokud studie „iStopMM“ prokáže přínos skrínungu monoklonálních gamapatií, bude na to muset reagovat i Česká myelomová skupina (CMG).

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:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
2. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
3. Adam Z, Pour L, Zeman D, Harvanová L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci. Grada publishing, Praha 2023 220 s.
4. Waldenström J. The occurrence of benign, essential monoclonal (M-typ) non macromolecular hyperglobulinemie and its differencxial diagnosis IV studies in the gammopathies *Acta Med Scand*. 1964;176:345-65.
5. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Amer J Med*. 1978;64:814-826.
6. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721-1728.
7. Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-2530.
8. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):45-52. doi: 10.1111/jdv.13847.
9. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J*. 2022;12(4):58. doi:10.1038/s41408-022-00661-1.
10. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243-254.
11. Visentin A, Pravato S, Castellani F, et al. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
12. Mani AM, Devasia AJ, Nair A, et al. Monoclonal Gammopathies of „Neurological Significance“: Paraproteinemic Neuropathies. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(5):616-625. doi: 10.1017/cjn.2020.278.
13. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
14. Litzman J. Dva pohledy na IVIG a SCIG Faktory pro život. 2016;4(3):12.
15. Ballow M. Mechanismy imunitní regulace pomocí intravenózních imunoglobulinů. Current opinion in allergy and clinical immunology. České a slovenské vyd. 2015;12(2):33-38.
16. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD, et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood*. 2020;135(14):1101-1110. doi: 10.1182/blood.2019002300.
17. Ansari A, Erfani Z, Daneshpazhooh M, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of Scleromyxedema: A 10-Year Retrospective Survey. *Case Rep Dermatol*. 2021;14(2):178-183. doi: 10.1159/000525211.
18. Kim S, Park TH, Lee SM, et al. Scleromyxedema with multiple systemic involvement: Successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13378. doi: 10.1111/dth.13378.
19. Magira EE, Malouchou A, Karathanasi V, et al. Acute Encephalitic Syndrome Induced by scleromyxedema. *Am J Med Sci*. 2020;360(2):192-195.
20. Bardel B, Molinier-Frenkel V, Le Bras F, et al. Revisiting the spectrum of IgM-related neuropathies in a large cohort of IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):4955-4960. doi: 10.1007/s00415-022-11139-2.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Echinokokóza – onemocnění imitující generalizovaný nádorový proces

Miroslav Hikaník

Interní oddělení Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a. s.

Echinokokóza je vzácné parazitární onemocnění, které postihuje vícero orgánů. V některých případech může imitovat generalizované onkologické onemocnění jako v případě našeho pacienta. V článku se také snažíme upozornit na nutnost správné diagnostiky a následné okamžité léčebné intervence.

Klíčová slova: echinokokóza, cystická hydatinóza, PAIR léčba, benzimidazoly, alveolární echinokokóza.

Echinococcosis – a disease imitating a generalized tumor process

Echinococcosis is a rare parasitic disease that affects multiple organs. In some cases, it can imitate a generalized oncological disease, as in the case of our patient. In these article, we also point out to the necessity of correct diagnosis and immediate adequate treatment intervention.

Key words: echinococcosis, cystic hydatinosis, PAIR technique, benzimidazoles, alveolar echinococcosis.

Echinokokóza je závažné chronické parazitární onemocnění, které způsobují dva druhy parazitů – *Echinococcus granulosus* nebo *Echinococcus multilocularis* (v literatuře taky znám jako *Alveococcus multilocularis*) (1).

Od roku 2007 se toto onemocnění objevuje i v ČR. Počty nově nakažených se pohybují ročně mezi jedním až šesti případy. Výskyt nemoci má stoupající tendenci. Toho času je v Česku zhruba 40 nemocných s touto diagnózou (2). *Echinococcus granulosus* je u nás velmi vzácný, jde prakticky vždy o importované nákazy, naopak přibývá počet infikovaných druhem *Echinococcus multilocularis*.

Zdrojem nákazy jsou lišky, méně často kočky a psi na vesnicích v blízkosti lesa, kteří vylučují vajíčka echinokoka trusem. Pro současný růst populace lišek lze předpokládat další nárůst počtů tohoto onemocnění.

Nejvyšší prevalence nakažených lišek je v Karlovarském kraji, nejnižší výskyt je v Jihomoravském kraji (3), v Evropě v okolí Alp.

Člověk se může nakazit při kontaktu se psem či kočkou, v jejichž střevech žijí dospělé tasemnice, nebo konzumací lesních plodů kontaminovaných vajíčky tasemnice (2).

U člověka se po nakažení tvoří cysty v různých orgánech lidského těla, zejména v játrech a plicích, méně často jsou postiženy ledviny, slezina, mozek, srdce a kosti. Asymptomatická inkubační doba onemocnění může trvat mnoho let. Tyto cysty pak vyrostou a mohou

prasknout, sekundárně se infikovat, nebo způsobit útlak okolní tkáně (4). *Echinococcus granulosus* tvoří v napadených orgánech ložiska s rosolovitým obsahem, tzv. hydatidy, proto se onemocnění říká i cystická hydatidóza. Naopak echinokokóza způsobená *Echinococcus multilocularis* svými projevy často imituje chování maligních nádorů (1).

Základem diagnostiky je pečlivě odebrána anamnéza a fyzikální vyšetření. Mezi nespecifické příznaky patří anorexie, úbytek hmotnosti a slabost. Specificky při postižení jater je přítomná bolest břicha, nevolnost a zvracení. Pokud jsou postiženy plíce, klinické příznaky zahrnují chronický kašel, bolest na hrudi a dušnost. Při postižení mozku jsou přítomné neurologické ložiskové symptomy. K definitivní diagnostice jsou nutné zobrazovací vyšetření a sérologie. V praxi je časté použití vícenásobného paralelního testování nebo dodatečného konfirmačního testu (5). Ultrasonografie je technikou volby pro diagnostiku cystické echinokokózy i alveolární echinokokózy u lidí. Následně je diagnóza verifikována počítačovou tomografií a/nebo magnetickou rezonancí. Cysty taky mohou být náhodně objeveny při rentgenovém vyšetření. Specifické protilátky jsou detekovány různými sérologickými testy a podporují definitivní diagnózu (6).

Jedná se o onemocnění nákladné a komplikované na léčbu, někdy vyžadující rozsáhlý chirurgický zákrok a/nebo dlouhodobou medikamentózní terapii antiparazitiky. Existují 4 možnosti léčby cystické echi-

nokokózy – perkutánní léčba hydatidových cyst technikou PAIR (punkce, aspirace, injektáž, reaspirace), chirurgická intervence, protinfekční léčba antiparazitiky nebo metoda „watch and wait“ (sleduj a čekej). Volba konkrétního přístupu je specifická pro danou fázi nemoci a také na dostupnosti zdravotnické infrastruktury a lidských zdrojů. Obecně je klíčová včasná diagnóza a radikální chirurgická operace s následnou antiinfekční profylaxí albendazolem (7). V medikamentózní léčbě lze použít benzimidazoly (albendazol a mebendazol) nebo heterocyklický pyrazinoisochinolinový derivát – praziquantel. Při dlouhodobé terapii se mohou vyskytnout především nežádoucí účinky benzimidazolů ve smyslu hepatopatie, ale lze se jim vyhnout sledováním sérových hladin léku. Taky mohou vyvolat embryotoxické nebo teratogenní účinky. Praziquantel je navržen k aplikaci spolu s albendazolem během měsíce před operací. Inoperabilní, event. neradikálně operabilní případy musí podstoupit dlouhodobou – často celoživotní léčbu založenou na albendazolu a/nebo mebendazolu – klinické studie totiž prokázaly významné zvýšení 10letého přežití z 6–25 % na 80–83 % (8).

Kazuistika

Devětatvacetiletý pacient byl odeslán obvodním lékařem do Interní odborné ambulance Nemocnice Valašské Meziříčí pro nárůst objemu břicha, nechutenství a hubnutí. Subjektivně udával postupný nárůst objemu břicha, slabost, necíleně zhubl 5 kg za měsíc (nynější hmotnost

85 kg). Dosud byl zcela zdravý, bez chronických nemocí, bez trvalé medikace, bez operačního výkonu v minulosti. Abúzus alkoholu i jiných návykových látek negoval.

Byl proveden ultrazvuk břicha, kde byl popsán objemný lehce zahuštěný ascites, ložisková přestavba jater a objemná masa v oblasti sleziny (Obr. 1). Následně byl odeslán na CT vyšetření břicha – dominujícím nálezem bylo masivní fluidoperitoneum v řádu mnoha litrů, odpovídající ascitu, multiplexní drobně ložiskový proces jater charakteru suspektní metastatické diseminace, velmi výrazná splenomegalie, slezina nehomogenní struktury s četnými a poměrně objemnými ložiskovými lézemi, rovněž charakteru četných metastáz a hrubé multiplexní drobné kalcifikace v mesenteriu (Obr. 2).

Laboratorně byla přítomná především výrazná elevace obstrukčních jaterních testů – alkalické fosfatázy (ALP) na 5,17 $\mu\text{kat/l}$ a gama-glutamyltransferázy (GGT) na 5,05 $\mu\text{kat/l}$, naproti tomu bylo přítomno jen mírné zvýšení aminotransferáz-alaninaminotransferázy (ALT) $\mu\text{kat/l}$ a aspartátaminotransferázy (AST) na 1,00 $\mu\text{kat/l}$, izolovaná pozitivita onkomarkeru CA125 (48,3 kU/l), v krevním obrazu byla hraniční eozinofilie (7 %). Jinak byl nález bez patologie – bilirubin, C-reaktivní protein (CRP), renální funkce, iontogram a zbývající složky krevního obrazu byly v normě.

Byla realizována odlehčovací a diagnostická punkce ascitu – 1 200 ml, výkon byl bez komplikací. Punktát byl odeslán na biochemii, kultivaci a cytologii. Pacientovi byla navržena hospitalizace k došetření stavu, pacient odmítl, proto bylo domluveno došetření ambulantní

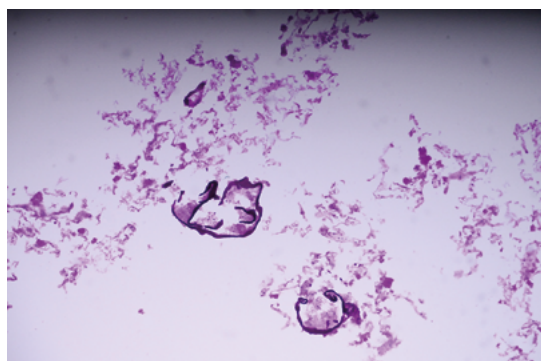
Obr. 1. USG abdomen, MUDr. Hikaník, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a.s.



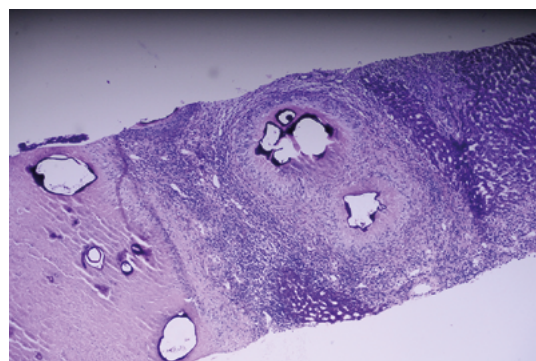
Obr. 2. CT abdomen, MUDr. Hikaník, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a.s.



Obr. 3. Cytologie PAS barvení, 10x zvětšeno, MUDr. Hikaník, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a.s.



Obr. 4. Histologie z biopsie jater PAS barvení, 10x zvětšeno, MUDr. Hikaník, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a.s.



cestou. Za 3 dny byla objednána gastroskopie a koloskopie, odebrány byly další onkomarkery.

Po týdnu proběhla kontrola s výsledky. Dle gastrofibroskopie bez zjevného primárního origa – popsána byla jen slizniční nerovnost v oblasti gastroezofageální junkce. Koloskopie byla také bez nálezu tumoru – popsány malé vnitřní hemoroidy, drobné nespecifické polypy terminálního ilea (histologicky benigní nález) – jinak negativní endoskopický nález. Byla potvrzena již dříve známá pozitivita onkomarkeru CA125, ostatní odebrané onkomarkery (prostatický specifický antigen (PSA), karcinoembryonální antigen (CEA), alfa-fetoprotein (AFP), fragmenty cytokeratinu 19 (CYFRA21-1), neuron specifická enoláza (NSE) a CA19-9) byly negativní. Výsledky vyšetření ascitu – kultivačně negativní, biochemicky přítomná elevace laktátdehydrogenázy (LDH), albuminu a laktátu, cytologicky akutní zánětlivá celulóza, místy s četnějšími eozinofily, v barvení PAS (periodic acid Schiff) byly místy přítomné PAS pozitivní proužky nejasného původu – jednalo se o důkaz polysacharidů (Obr. 3). Vzhledem k výsledkům bylo vysloveno podezření na parazitární onemocnění. Byla doplněna anamnéza – udával, že jedl tatarský biftek, s hlodavci nebyl ve styku, doma chová kočky.

Konzultace infektologa – doporučena biopsie ložiska z jater a sérologické vyšetření k vyloučení infekčních hepatitid a tkáňových helmintů.

Pod ultrazvukovou kontrolou byla realizována biopsie 4 ložisek. Dle histologického vyšetření se jednalo o nekroticko-cystický proces charakteru parazitózy – pravděpodobně echinokokózy (Obr. 4). Dodatečně byl pozitivní serologický důkaz protilátek IgG proti *Echinococcus multilocularis* metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). V mezidobí bylo realizováno vyšetření pozitronovou emisní tomografií – výpočetní tomografií (PET/CT) – prokázalo aktivní postižení jater a peritonea, taky několik aktivních fokusů ve slezině (většina ložisek byla fotopenická), dále aktivní ložisko s kavitací v S3 oblasti pravé plíce. CT mozku vyloučilo postižení mozku parenchymu.

Infektolog nasadil mebendazol v dávce 2,1 gramu na den (rozděleno do 3 denních dávek, hmotnost pacienta byla 85 kilogramů), bylo nutné požádat o mimořádný dovoz albendazolu ze zahraničí. Jako cíl léčby byla stanovena stabilizace stavu a následná splenektomie a resekce ložiska v plicích.

Po 39 dnech léčby se stav pacienta zhoršil – rozvoj námažové dušnosti, progresce ascitu, hypotenze. Laboratorně byly známky de novo renální insuficience (urea 11,7 mmol/l, kreatinin 185 μmol/l), nově byla přítomna

hraniční hyperbilirubinemie (celkový bilirubin 22,1 μmol/l, konjugovaný bilirubin 8,7 μmol/l), vysoká elevace zánětlivých markerů (CRP 244,19 mg/l, prokalcitonin 40,64 μg/l), trvala hepatopatie (ALT 1,27 μkat/l, AST 0,97 μkat/l, GGT 4,18 μkat/l, ALP 3,08 μkat/l). Krevní obraz byl bez vývoje (trvala eozinofilie na úrovni 7 %), nenastal rozvoj koagulopatie. Dle CT a chirurga bez známek akutní příhody bříšní. Pro podezření na rozvoj spontánní bakteriální peritonitidy byl hospitalizován. Byla provedena odlehčovací punkce ascitu – vytékání rosolovitého žlutě-oranžového. Kultivace ascitu a hemokultury byly negativní. Pacient byl intravenózně hydratován, měl parenterální výživu, gastroprotektiva, byla nasazena empirická antibiotická léčba – cefotaxim s metronidazolem. Stav se zlepšil klinicky i laboratorně (nastala úprava renálních funkcí ad integrum, byl zaznamenán pokles CRP na 154,22 mg/l a pokles prokalcitoninu na 7,33 μg/l). Pacient byl kardiopulmonálně stabilní, byl obnoven příjem per os.

Byl domluven překlad na vyšší pracoviště – Klinikou infekčního lékařství FN Ostrava k dořešení stavu, event. domluvení transplantace jater. Zhruba po týdnu od překladu nastal exitus letalis. Pitva nebyla realizována.

Diskuze

Jak popisuje výše uvedená kazuistika – u multiorgánového ložiskového postižení je kromě onkologické diagnózy nutno myslet i na jinou etiologii onemocnění – infekce parazitem, tuberkulózu nebo se také může jednat o systémová onemocnění pojiva. Opatrnost je třeba věnovat zejména mladým a dosud zdravým jedincům. Při odebrání epidemiologické anamnézy je nutno se ptát na stravovací návyky, cestování do zahraničí a na kontakt se zvířaty.

Výše uvedená kazuistika popisuje učebnicový příklad alveolární echinokokózy s multiorgánovým postižením. I když se uvádí jako zlatý standard diagnostiky ultrazvukové vyšetření, na nemoc se ne vždy myslí. Ani histologie definitivně nestanovila diagnózu, kromě toho je v určitých případech považována za rizikové vyšetření (především riziko krvácení, zanesení parazita do jiných lokalit). Nezbytná je potvrzení diagnózy serologickým vyšetřením.

V managementu pacienta volíme multidisciplinární přístup – spolupráci s infektologem a chirurgem. Je nutno neodkládat zahájení medikamentózní léčby a chirurgické intervence.

Smrt našeho pacienta byla způsobena pravděpodobně erodováním žlučovodu nebo cévy invazivně se chovajícím ložiskem.

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:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Husa P ml., Mihalčin M, Husa P. Alveolární echinokokóza – život ohrožující onemocnění. *Klin Farmakol Farm.* 2017;31(1):19-21.
- Hozáková L. Parazitární nemoci u dětí způsobené endoparazity. *Pediatrica pre prax.* 2016;17(4):164-168.
- Kupka T, Baťa P, et al. Neovykýlý případ cystického poškození jater – alveolární echinokokóza jater. *Vnitř Lék.* 2015; 61(6):527-530.
- Huzaifa M, Sharman T. *Echinococcus*. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557623/>.
- Torgerson PR, Deplazes P. Echinococcosis: diagnosis and diagnostic interpretation in population studies. *Trends Parasitol.* 2009 Apr;25(4):164-70. doi: 10.1016/j.pt.2008.12.008. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269248.
- Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, et al. The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease. *Adv Parasitol.* 2017;96:259-369. doi: 10.1016/bs.apar.2016.09.006. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28212790.
- Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, McManus DP. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Feb 13;32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18. PMID: 30760475; PMCID: PMC6431127.
- Hemphill A, Stadelmann B, Rufener R, et al. Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole--what else? *Parasite.* 2014;21:70. doi: 10.1051/parasite/2014073. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25526545; PMCID: PMC4271654.

Novinky v kardiologii 2023

Veronika Puchnerová, Michael Jenšovský, Petr Ošťádal, Jiří Bonaventura

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Článek shrnuje novinky v kardiologii v roce 2023, které mají dopady pro klinickou praxi nejen kardiologů a internistů, ale i diabetologů, praktických lékařů a dalších specializací. V úvodní části jsou diskutována aktuální doporučení vydaná Evropskou kardiologickou společností. Druhá, obsáhlejší část, diskutuje výběr nejvýznamnějších klinických studií publikovaných v uplynulém roce.

Klíčová slova: kardiologie, doporučené postupy, aktualizace, kardiomyopatie, srdeční selhání, koronární syndromy, diabetes mellitus, infekční endokarditida, klinické studie.

News in cardiology 2023

This review summarizes the latest advances in cardiology published in 2023, which affect clinical practice. First, we discuss the European Society of Cardiology guidelines and clinical updates. Then, we present an overview of the most important clinical trials published within the last year.

Key words: cardiology, guidelines, update, cardiomyopathy, heart failure, coronary syndromes, diabetes mellitus, infective endocarditis, clinical trials.

Doporučené postupy publikované ESC v roce 2023

Jak už se v posledních letech stalo tradicí, v loňském roce byly představeny 4 nové doporučené postupy (guidelines) Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

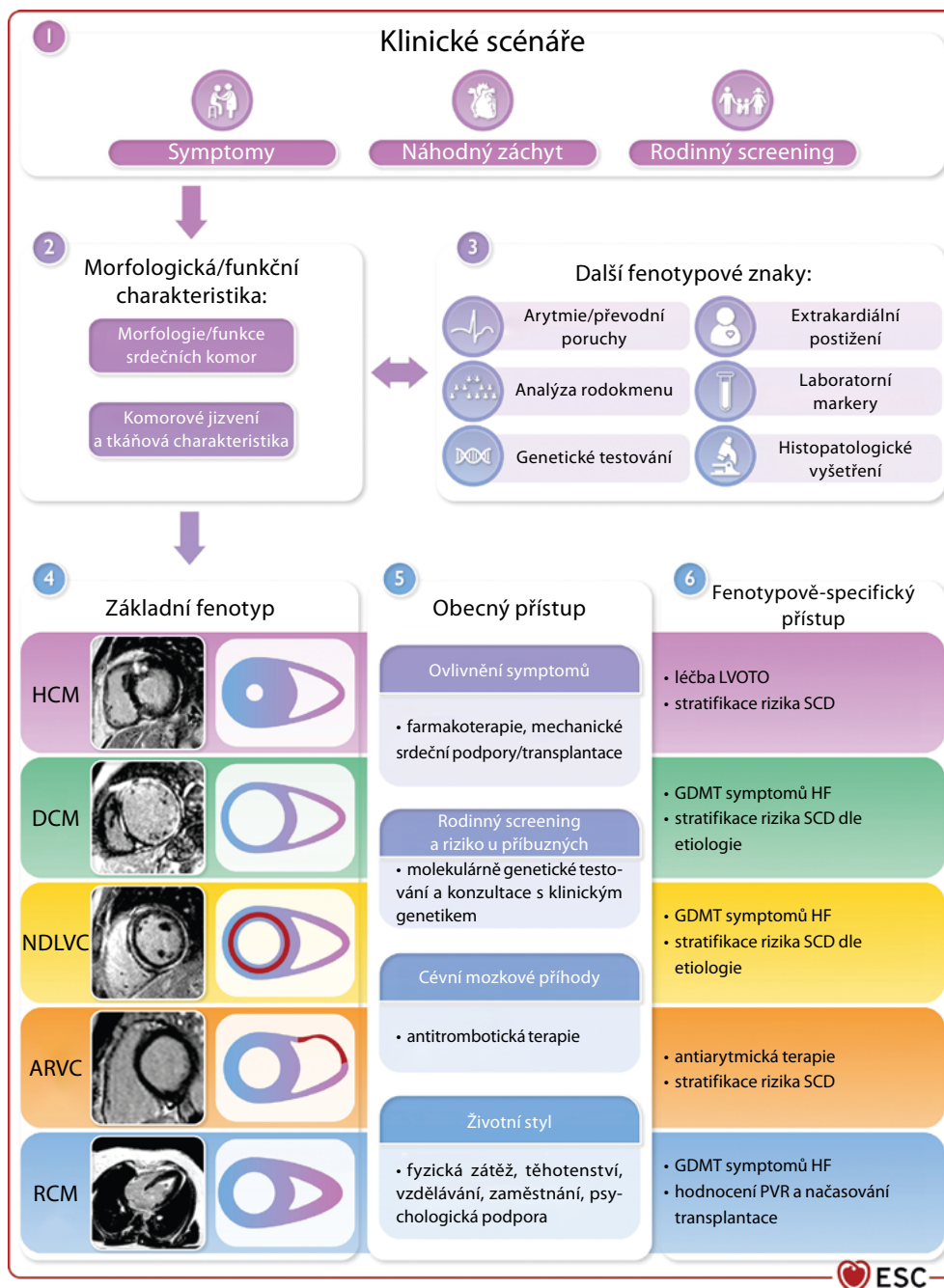
Nejvýraznější událostí bylo v tomto ohledu vydání guidelines pro kardiomyopatie (1), které jsou pod hlavičkou ESC vydávány vůbec poprvé. Předchozí ESC guidelines byla zaměřena pouze na hypertrofickou kardiomyopatii (HCM) a pochází již z roku 2014. Nová ESC guidelines pro kardiomyopatie se snaží pokrýt nejen HCM, ale i dilatační kardiomyopatii (DCM), restriktivní kardiomyopatii (RCM), arytmogenní kardiomyopatii pravé komory (ARVC) a nově představují tzv. nedilatovanou kardiomyopatii levé komory (NDLVC). Pod tímto souhrnným termínem nyní můžeme najít např. diagnózy dříve označované jako arytmogenní kardiomyopatie levé komory, pozánětlivá kardiomyopatie, ale také např. postižení myokardu asociovaná se svalovými dystrofiemi. Další novinkou je nezařazení nonkompakce (hypertrabekularizace) myokardu a stresové kardiomyopatie (tako-tsubo syndrom) mezi kardiomyopatie.

Další 3 guidelines již nejsou v pravém slova smyslu novinkami, ale aktualizacemi starších verzí doporučených postupů. ESC guidelines pro kardiovaskulární onemocnění a diabetes (2) tak navazují na verzi z roku 2019. Z guidelines je zcela vypuštěn termín „pre-diabetes“ pro nedostatek evidence v souvislosti s kardiovaskulárním onemocněním, samotná kritéria pro stanovení diagnózy diabetes mellitus se nezměnila. Kardiovaskulární (KV) riziko diabetiků je posuzováno na základě přítomnosti verifikovaného aterosklerotického onemocnění a závažného orgánového postižení (zejména ledvin).

V nepřítomnosti manifestního aterosklerotického onemocnění nebo postižení cílových orgánů je doporučeno pro odhad KV rizika užití dedikovaného skóre – SCORE2 Diabetes, které zahrnuje kromě konvenčních rizikových faktorů (věk, kouření, systolický krevní tlak, celkový a HDL cholesterol) též informace specifické pro diabetes (glykovaný hemoglobin, věk v době diagnózy diabetu a kalkulovanou glomerulární filtraci).

Cílová hladina glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) je rozdílná u pacientů s předpokládanou kratší dobou dožití, kdy je stanovena volnější

Obr. 1. Klíčové aspekty v evaluaci a managementu kardiomyopatií (1)



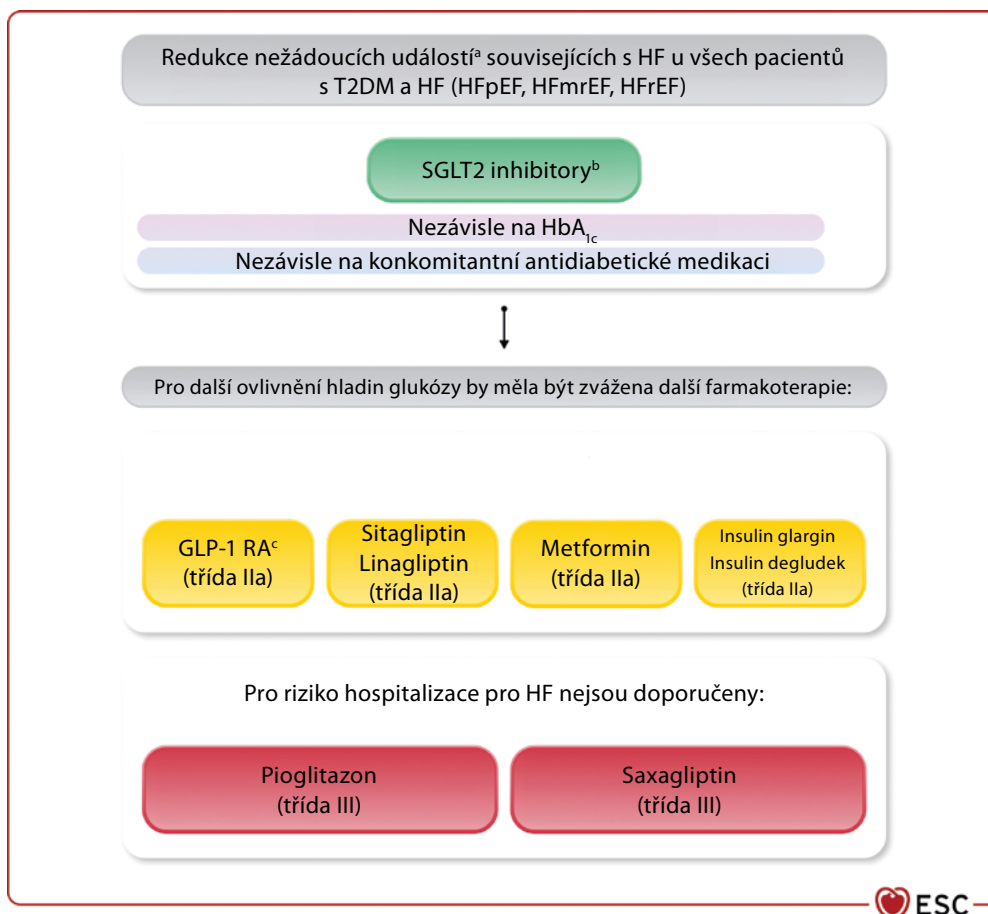
ARVC = arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, CMR = nukleární magnetická rezonance, DCM = dilatační kardiomyopatie, GDMT = farmakoterapie řízená dle doporučených postupů, HCM = hypertrofická kardiomyopatie, HF = srdeční selhání, ICD = implantabilní kardioverter-defibrilátor, LVOTO = obstrukce výtokového traktu levé komory, NDLVC = nedilatovaná kardiomyopatie levé komory, PVR = plicní vaskulární rezistence, RCM = restriktivní kardiomyopatie, SCD = náhlá srdeční smrt.

cílová hodnota HbA_{1c} do 69 mmol/mol, u pacientů s předpokládanou delší dobou dožití je doporučena přísnější kontrola glykemie (HbA_{1c} do 53 mmol/mol) k prevenci orgánových komplikací. Podobně jako v guidelines z roku 2019 je v terapii diabetiků s KV onemocněním doporučeno v první linii užití agonistů receptoru GLP-1 (glucagon-like peptide) a SGLT2 (sodium-glucose linked transporter) inhibitorů ke snížení KV rizika bez ohledu na kontrolu hladiny glykemie. Při nedostatečné kontrole glykemie je pak doporučeno užití léčiv s pravděpodobným pozitivním KV účinkem a léčiv s prokázanou KV bezpečností před léky bez prokázané bezpečnosti. U pacientů s diabetem a srdečním selháním je doporučeno užití SGLT2 inhibitorů bez ohledu na ejekční frakci

levé komory. Nevhodný je pioglitazon a saxagliptin. V terapii chronické renální insuficience (CKD) je kromě blokády renin-angiotensin-aldosteronového systému doporučeno též užití SGLT2 inhibitorů a nově je v indikaci CKD v doporučeních uveden finerenon-selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů.

Doporučené postupy dále zdůrazňují adekvátní kontrolu krevního tlaku u diabetiků s cílovou hodnotou krevního tlaku 130/80 mm Hg k prevenci KV onemocnění a CKD. Preventivní antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou u diabetiků bez prokázaného aterosklerotického onemocnění může být zvážena (třída doporučení IIb, level evidence A) u pacientů s nízkým rizikem krvácivých komplikací.

Obř. 2. Antidiabetika u pacientů se srdečním selháním a diabetes mellitus 2. typu (2)



CVOT = výzkumy týkající se kardiovaskulární prognózy, DPP-4 = dipeptidyl peptidáza-4, GLP-1 RA = agonista receptoru pro glucagon-like peptid-1, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin, HF = srdeční selhání, HFmrEF = srdeční selhání s mírně redukovanou ejekční frakcí, HFpEF = srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, SGLT2 = sodíko-glukózový kotransportér 2, T2DM = diabetes mellitus 2. typu. a = Údaj zahrnuje hospitalizace pro srdeční selhání nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. b = Empagliflozin, dapagliflozin, nebo sotagliflozin u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, empagliflozin nebo dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním se zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí. c = Preferovány u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a v případě, že je nutná redukce hmotnosti; nekombinovat s DPP-4 inhibitory.

Souhrnně byla publikována ESC guidelines pro akutní koronární syndrom (AKS), zahrnující STEMI (infarkt myokardu s ST elevacemi, předchozí verze z roku 2017) i AKS bez perzistujících ST elevací (předchozí verze z roku 2020) v jednom dokumentu (3). Guidelines v souladu se staršími verzemi zdůrazňují význam PCI (perkutánní koronární intervence) center v režimu 24/7 a okamžitě (do 120 min) reperfuční terapie v případě STEMI a u AKS bez ST elevací načasování invazivního vyšetření a terapie dle rizikové stratifikace a stability pacienta.

Doporučení pro antitrombotickou terapii (parenterální antikoagulační, duální antiagregační terapie – DAPT – tj. kyselina acetylsalicylová a P2Y12 inhibitor) u AKS nebyla zásadním způsobem proti starším verzím měněna. Předlčení potentními P2Y12 inhibitory (prasugrel, ticagrelor) před PCI může být zvaženo v případě STEMI, u ostatních AKS není před invazivním řešením rutinně doporučováno. Urgentní SKG (selektivní koronarografie) / PCI je indikována po oběhové zástavě s úspěšnou resuscitací pouze v přítomnosti ST elevací.

I přes veškeré pokroky na poli léčby AKS zůstává řada otázek i v recentních guidelines nezodpovězena, nebo pro ně není dostatečná evidence o prospěšnosti. Na poli farmakoterapie se jedná např. o předlčení P2Y12 inhibitory nebo i. v. betablokátory v akutní fázi, v dlouho-

dobém horizontu např. o prospěšnosti p. o. betablokátory nebo ACEi (inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu) u pacientů bez poklesu EFLK (ejekční frakce levé komory), protizánětlivé farmakoterapie nebo nových hypolipidemik. Délka DAPT po AKS také jistě není zcela uzavřenou kapitolou kardiologie. Z invazivních metod bude v budoucnu nutně ozřejmit např. význam akutního intravaskulárního zobrazení a hodnocení hemodynamické významnosti lézí nebo koronární mikrovaskulární dysfunkce. U AKS s kardiogenním šokem čekáme na další evidenci o efektivitě perkutánních mechanických oběhových podpor.

Guidelines pro infekční endokarditis (IE), obávané onemocnění s vysokou letalitou, byla po 8 letech též aktualizována (4). Mezi novinky patří některé změny na poli antimikrobiální terapie, např. opouštění rutinní léčby aminoglykosidy u stafylokokové IE nativních chlopní či možnost ambulantní terapie po iniciální 2týdenní i. v. ATB terapii za hospitalizace (selektovaní pacienti, nativní chlopně, citlivé mikroorganismy). Je zdůrazňována profylaxe IE při vysoce rizikových (zejména dentálních) procedurách u vysoce rizikových pacientů (vrozené vady, chlopní protězy atd.). Guidelines zdůrazňují význam expertních IE center s multidisciplinárním týmem, zahrnující zejména kardiologie, kardiochirurgy, anesteziology, radiology, infektology a další specialisty.

Doporučení také připomínají některé mezery v poznání, např. diagnostiku tzv. hemokultur-negativních IE (BCNIE) pomocí metod molekulární biologie, význam zobrazovacích metod v diagnostice subklinických, zejména cerebrálních embolizací, spondylodiscitid a stále aktuální problematiku mikrobiální rezistence.

Studie zaměřené na farmakoterapii srdečního selhání přibývají rychlým tempem, a tak ESC guidelines z roku 2021 doznala aktualizace v podobě „focused update“, kde autoři shrnují dostupné poznatky k březnu 2023 (5). Zdůrazněna je zde úloha SGLT2 inhibitorů v terapii srdečního selhání napříč různými EFLK, finerenonu v prevenci hospitalizace pro srdeční selhání u diabetiků s CKD a podání i. v. preparátů železa u pacientů se srdečním selháním se sníženou EFLK. Pro detaily odkazujeme na příslušný dokument (5) a vybrané studie diskutujeme dále v článku.

Výsledky klinických studií publikovaných v roce 2023

Antikoagulační terapie

Na poli antikoagulační terapie bylo v roce 2023 prezentováno hned několik studií, které mají potenciál ovlivnit každodenní praxi používání přímých perorálních antikoagulancií (DOAC). Z významných zástupců je třeba zmínit studie FRAIL-AF (6), NOAH-AFNET 6 (7), ARTESIA (8) a OCEANIC-AF (9).

Studie FRAIL-AF (6) se zabývala antikoagulační terapií u starších pacientů s fibrilací síní, u kterých zkoumala efekt změny antikoagulační terapie z antagonisty vitamínu K na DOAC. U křehkých pacientů starších 75 let (průměrný věk 83 let) sledovaných po dobu 12 měsíců došlo při změně terapie na DOAC ke zvýšení výskytu krvácivých komplikací (HR (hazard ratio) 1,69; 95% CI (interval spolehlivosti) 1,23–2,32) a studie byla z bezpečnostních důvodů ukončena předčasně. Tento nárůst krvácivých komplikací nebyl vyvážen snížením výskytu tromboembolických příhod (HR 1,26; 95% CI 0,60–2,61). Závěr FRAIL-AF má potenciálně významný přímý dopad na klinickou praxi při preskripci antikoagulační terapie u starších pacientů, kteří již užívají warfarin. V této skupině pacientů studie jednoznačně podporuje pokračování v zavedené antikoagulační terapii vzhledem k vyšší bezpečnosti.

Studie NOAH-AFNET 6 (7) a ARTESIA (8) se zabývaly antikoagulační terapií u pacientů s implantovanými zařízeními (kardiostimulátory, implantabilními kardioverter defibrilátory nebo implantabilními epizodními záznamníky) s atrial high-rate episodes (AHRE), které obvykle odpovídají fibrilaci síní zaznamenané v paměti přístroje. U těchto pacientů dosud nebyl dostatek dat, na základě kterých by bylo možné doporučit, či naopak nedoporučit antikoagulační terapii. První studií s AHRE a antikoagulační terapií byla studie NOAH-AFNET 6 (7), která porovnávala efekt nasazení edoxabanu vůči placebo na KV úmrtí, cévní mozkovou příhodu (CMP), systémovou embolizaci a riziko krvácení. Ve studii NOAH-AFNET 6 (7) nevedlo užívání edoxabanu (i při průměrném CHA2DS2–VASc skóre 4) k významnému ovlivnění primárního endpointu (HR 0,81; 95% CI 0,60–1,08), ale bylo naopak spojené s vyšším rizikem krvácení (HR 1,31; 95% CI 1,02–1,67).

Studie ARTESIA (8) sice prokázala vliv nasazení apixabanu na snížení rizika CMP a systémové embolizace (HR 0,63; 95% CI 0,45–0,88), ovšem

ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou (nikoliv placebem) a za cenu zvýšení rizika krvácení (HR 1,80; 95% CI 1,26–2,57).

Přestože tak studie vnesly do oblasti AHRE nové poznatky, trvá nejistota stran délky trvání AHRE, u které by již bylo možno jednoznačně antikoagulační terapii doporučit. Výše zmíněné studie ukazují, že AHRE v trvání několika hodin jsou asociovány s velmi nízkým rizikem výskytu tromboembolických příhod a antikoagulační terapie proto u AHRE takto krátkého trvání nepřináší dostatečný čistý benefit při současném zvýšení rizika krvácení.

Významnou zprávou bylo v loňském roce též předčasné zastavení studie OCEANIC-AF (9). Ve studii OCEANIC-AF probíhalo hodnocení efektivity (prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace) a bezpečnosti asundexianu vůči apixabanu u pacientů s fibrilací síní. Asundexian je zástupce nové třídy antikoagulačních preparátů – inhibitorů faktoru XI. Do této třídy antikoagulační terapie byla dosud vkládána velká naděje pro větší bezpečnost stran krvácení oproti stávající terapii DOAC prokázanou v předchozích studiích (10). Studie OCEANIC-AF byla zastavena předčasně na doporučení nezávislé komise pro nedostatečnou účinnost v prevenci výskytu primárního endpointu. Přestože v době psaní tohoto článku nebyla publikována plná data, jedná se o komplikaci v dalším vývoji skupiny inhibitorů faktoru XI. Další zástupci jsou ve fázi klinického testování a výsledky těchto studií ukáží, zda se nedostatečná účinnost týká pouze asundexianu nebo celé skupiny inhibitorů faktoru XI.

Intervenční kardiologie

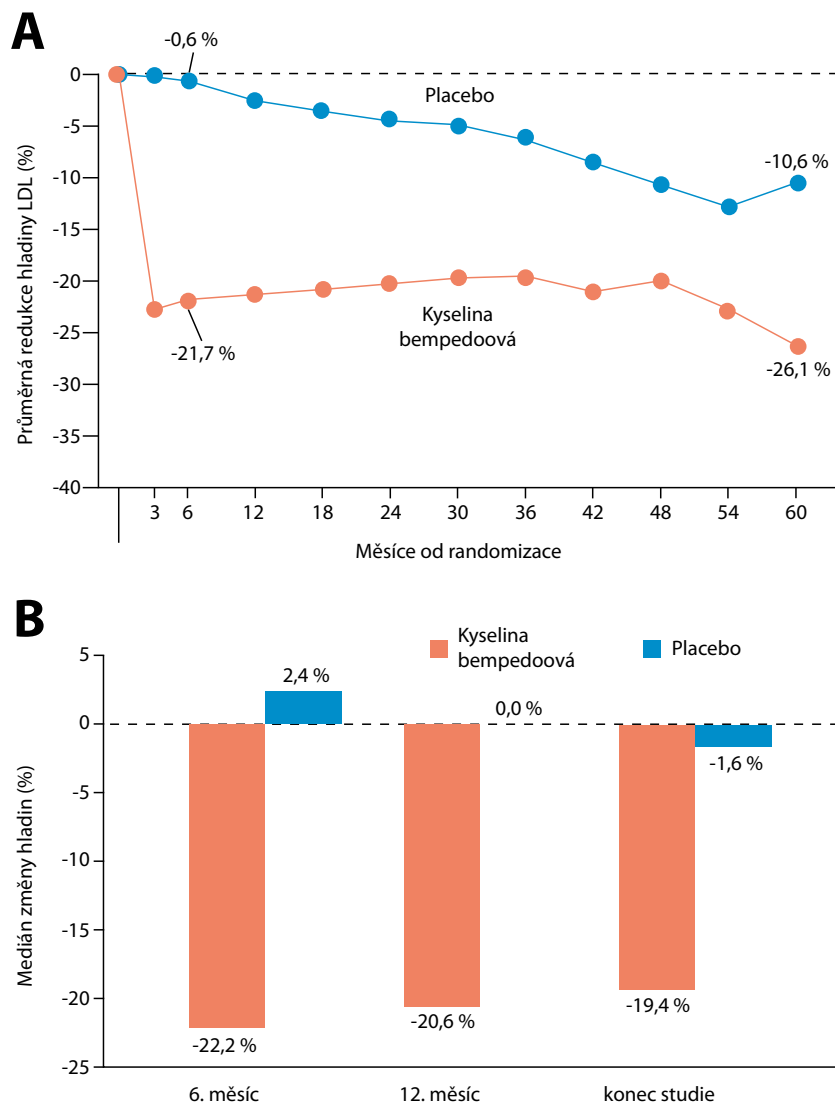
Novinky v oblasti intervenční kardiologie lze rozdělit na koronární intervence, tzn. studie ORBITA-2 (11), RENOVATE COMPLEX PCI (12) a intervence strukturální, kde je zásadní vývoj v oblasti intervencí na trikuspidální chlopi díky studii TRILUMINATE (13) a dostupnost dlouhodobých dat u pacientů po katetrizační náhradě aortální chlopně ze studie PARTNER-3 (14).

Studie ORBITA-2 (11) přináší nezbytně nutné ujištění o dosavadní zavedené každodenní praxi. Do současnosti existuje velmi málo důkazů o účinnosti perkutánní koronární intervence (PCI) u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) na redukci symptomů a prognostický benefit revaskularizace nebyl v roce 2020 prokázán ve studii ISCHEMIA (15).

Studie ORBITA-2 volně navazuje na předcházející práci u pacientů se stabilní ICHS ve studii ORBITA (16), u kterých po maximalizaci antianginózní terapie nedošlo po PCI (ve srovnání s placebo procedurou) ke zlepšení zátěžové kapacity. Ve studii ORBITA-2 (11) bylo v obdobné populaci (symptomatická hemodynamicky významná stenóza/stenózy koronárních arterií) po vysazení antianginózní terapie testován vliv PCI proti placebo proceduře na výskyt anginózních obtíží a nutnosti užití antianginózní terapie. Ve studii ORBITA-2 došlo u pacientů po PCI k nižšímu výskytu každodenně hodnocených anginózních obtíží. Nutnost užití antianginózní terapie se však mezi skupinami nelišila. Kromě samotného výsledku, který potvrzuje roli PCI u symptomatických pacientů se stabilní ICHS, na studii zaujme i precizní studijní metodika.

Dalším dlouhodobě diskutovaným tématem intervenční kardiologie je nepochybně PCI za použití intravaskulárního zobrazení.

Obr. 3. Změny v hladině LDL cholesterolu a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP) v průběhu studie CLEAR Outcomes (25)



Na panelu A je znázorněna změna hladiny LDL cholesterolu oproti výchozí hodnotě u skupiny s kyselinou bempedoovou a s placebem v průběhu studie. Průměrná hladina LDL cholesterolu byla na počátku studie u obou skupin 3,6 mmol/L. Průměrný rozdíl v redukci hladiny LDL cholesterolu mezi skupinou s kyselinou bempedoovou a s placebem za dobu trvání studie byl -0,57 mmol/L; procentuální rozdíl v redukci byl 15,9% ve prospěch kyseliny bempedoové. Ke konverzi hodnot cholesterolu na mmol/L byly hodnoty násobeny koeficientem 0,02586.

Panel B znázorňuje změnu hladiny hsCRP v obou skupinách v průběhu studie. Průměrná hladina hsCRP byla na počátku studie 2,3 mg/L.

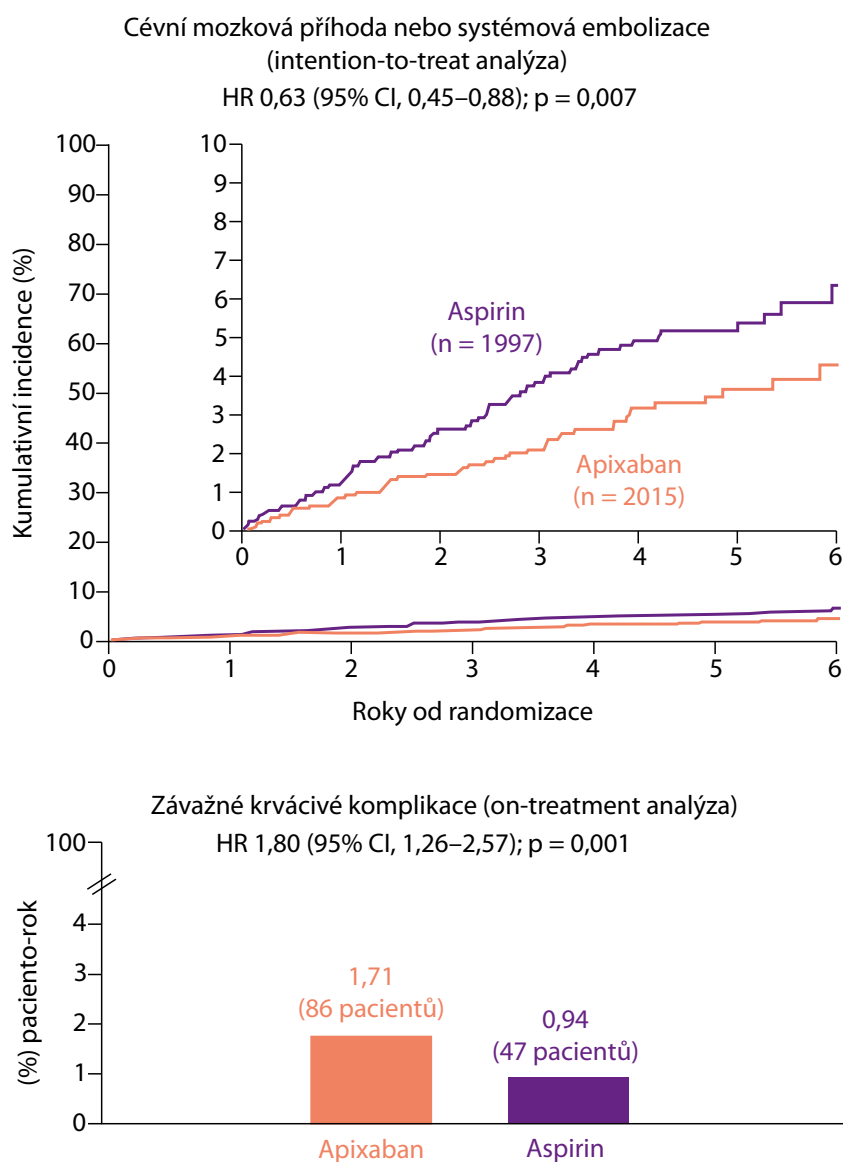
Nejnovější data přináší studie RENOVATE COMPLEX PCI (12), ve které jihokorejsí autoři porovnávali výsledky PCI prováděné s pomocí intravaskulárního zobrazení (intravaskulární ultrasonografie – IVUS či optické koherenční tomografie – OCT) vůči standardnímu angiografickému zobrazení u komplikovaných koronárních lézí. Definice komplikovaných koronárních lézí byla poměrně široká a zahrnovala mimo jiné bifurkační léze, chronickou totální obliteraci, in-stent restenózu a specifickou délku i počet stentů. Více než 1 600 pacientů bylo randomizováno 2 : 1 a sledováno po dobu více než 2 let. Primárním sledovaným endpointem byl kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu v revascularizovaném povodí či nutnost opakované revascularizace ve stejném povodí. Ve studii byl prokázán benefit užití intravaskulárního zobrazení, primární endpoint byl nižší ve větvi s intravaskulárním zobrazením (HR 0,64; 95% CI 0,45–0,89). Studie tak pomáhá dále přesně definovat roli použití intravaskulárního zobrazení v běžné praxi.

Po katetrizačních intervencích na aortální a mitrální chlopni se v loňském roce dostala do popředí zájmu i chlopečí trikuspidální. Trikuspidální regurgitace je asociována se sníženou kvalitou života a značnou morbiditou z důvodu pravostranného srdečního selhání. Chirurgické intervence na trikuspidální chlopni jsou však zatíženy vysokým operačním rizikem – izolované zákroky na trikuspidální chlopni jsou u polymorbidních pacientů spojeny s vysokou mortalitou.

Katetrizační možnost redukce trikuspidální regurgitace existuje v podobě implantace TriClipu – tedy obdobné intervence jako v případě redukce mitrální regurgitace pomocí MitraClipu. Ve studii TRILUMINATE (13) bylo testováno, zda je implantace TriClipu bezpečná, umožňuje dostatečně redukovat míru trikuspidální regurgitace a ovlivnit mortalitu, hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života ve srovnání s medikamentózní terapií.

Po jednom roce studie došlo u pacientů po implantaci TriClipu ke snížení míry trikuspidální regurgitace a ovlivnění kvality života (hodno-

Obr. 4. Kaplan-Meierovy křivky znázorňující četnost cévní mozkové příhody nebo systémových embolizací v průběhu sledování u pacientů ve studii ARTESIA užívajících Aspirin nebo Apixaban. Sloupcový graf znázorňující četnost závažných krvácení ve studii ARTESIA u obou skupin v průběhu sledování (8)



cené Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), ale nedošlo k ovlivnění mortality ani hospitalizací pro srdeční selhání. Kompozitní endpoint byl ve studii hodnocen stále rozšířenější metodou win-ratio (17) a z důvodů ovlivnění symptomů byl endpoint statisticky významně příznivější pro intervenční skupinu. Studie však přitáhla značnou kritiku, protože subjektivně hodnocený endpoint (kvalita života dle KCCQ) byl hodnocen bez placebo procedury, což může ovlivnit subjektivní vnímání i hodnocení pacientů.

Přes recentní novinky na poli intervencí na mitrální a trikuspidální chlopni je jistě nutné zmínit i data týkající se chlopně aortální. Vzhledem ke stále většímu časovému odstupu od iniciace řady významných studií s TAVI (katetrizační implantace aortální chlopně) jsou postupně publikovány dlouhodobé výsledky srovnávající katetrizační řešení s chirurgickou náhradou aortální chlopně (SAVR).

Zatím poslední takovou studií jsou pětileté výsledky studie PARTNER-3 (14) s balon-expandabilní chlopni SAPIEN-3. V této studii

byla porovnávána celková mortalita, cévní mozková příhoda (CMP) a rehospitalizace ve spojení s procedurou na aortální chlopni či pro srdeční selhání u níže rizikových pacientů (STS skóre méně než 4 %). Dříve publikovaná data z ročního sledování ukázala nižší výskyt kompozitního endpointu ve skupině TAVI. Nicméně pro praxi je jistě nezbytně nutné znát dlouhodobější výsledky, a to zejména ve skupině níže rizikových pacientů s delší očekávanou dobou přežití. Zároveň byly časně výsledky ovlivněny vyšší mírou perioperačních komplikací včetně úmrtí ve skupině SAVR (18).

Po pěti letech sledování nebyl ve studii PARTNER-3 nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ani pro kompozitní endpoint ani pro jeho jednotlivé složky – celková mortalita (HR 1,24; 95% CI, 0,79–1,97), prevalence CMP (HR 0,87; 95% CI 0,1–1,48) a rehospitalizace (HR 0,75; 95% CI 0,54–1,05) pro TAVI vs. SAVR. Kritikou zveřejněných dat je změna kompozitního endpointu oproti původní studii PARTNER-3 – byly přidány rehospitalizace související s aortální chlopni či procedurou na aortální chlopni.

Obezita a dyslipidemie

Semaglutid, léčivo ze skupiny agonistů receptoru GLP-1, používaných dlouhodobě k léčbě diabetiků 2. typu, ve studii STEP 5 (19) prokázal efektivitu ve snižování hmotnosti pacientů s nadváhou, či obezitou a alespoň jednou komorbiditou (bez diabetu). Zároveň bylo prokázáno, že snižuje riziko nežádoucích KV událostí u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (20). Otázkou, zda semaglutid snižuje KV riziko u pacientů s nadváhou či obezitou s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním bez diabetu, se zabývala studie studie SELECT (21). Do studie bylo zahrnuto více než 17 tisíc pacientů, z nichž polovina užívala průměrně 34 měsíců subkutánně 2,4 mg semaglutidu 1x týdně, kontrolní skupina užívala placebo. V průběhu doby sledování, která činila 40 měsíců, se primární KV endpoint (kompozit smrti z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP) vyskytl u 6,5 % pacientů ve skupině se semaglutidem a u 8,0 % pacientů v placebové větvi (HR 0,8; 95% CI 0,72–0,90; $p < 0,001$). Byla též prokázána bezpečnost semaglutidu, výskyt závažných nežádoucích účinků byl ve větvi se semaglutidem dokonce nižší (33,4 % vs. 36,4 %, $p < 0,001$), nicméně pacienti se semaglutidem častěji trpěli nežádoucími gastrointestinálními obtížemi vedoucími k vysazení léčiva (10 % vs. 2 %, $p < 0,001$).

Dalším novým léčivem k léčbě obezity a diabetu je tirzepatid. Tirzepatid je syntetická molekula s duálním mechanismem účinku, působí jako agonista receptoru GLP-1 a zároveň jako agonista glukozo-dependentního inzulinotropního receptoru. Tím příznivě ovlivňuje metabolismus, zvyšuje inzulinovou senzitivitu tkání, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu. Efektivita ve snižování hmotnosti u pacientů s obezitou bez diabetu byla prokázána ve studii SURMOUNT-1 (22).

V loňském roce byla publikována studie SURMOUNT-2, která se zabývala efektem dlouhodobé léčby tirzepatidem u pacientů s obezitou ve srovnání s 36týdenní terapií účinnou látkou následovanou placebem (23). Do studie bylo zahrnuto 670 pacientů v průměrném věku 48 let, s průměrným BMI 38,4, většinu z nich tvořily ženy (70,6 %). Po dobu 36 týdnů všichni užívali tirzepatid podávaný v maximální tolerované dávce (10 nebo 15 mg jednou týdně subkutánně). Průměrná redukce váhy v této fázi činila -20,9 % tělesné hmotnosti. Následně byli pacienti v zaslepené části studie randomizováni k pokračování v terapii tirzepatidem, nebo k užívání placeba po dobu 52 týdnů. Oběma skupinám bylo poskytnuto poradenství ohledně zdravého životního stylu. Primárním endpointem byla změna tělesné hmotnosti za periodu mezi 36. a 88. týdnem studie. Ve skupině užívající nadále tirzepatid došlo k dalšímu snížení hmotnosti o 5,5 %, ve skupině s placebem naopak došlo k nárůstu hmotnosti o 14,0 % ($p < 0,001$). Podobně jako u semaglutidu byla ve skupině s tirzepatidem vyšší incidence nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčiva (1,8 % vs. 0,9 %), ale výskyt závažných nežádoucích účinků se nelišil (3,0 % vs. 3,0 %). Dlouhodobé užívání tirzepatidu po iniciální 36týdenní terapii je superiorní vůči placebu v udržování váhového úbytku, či dalším hubnutí, a výsledky recentně publikované studie SURMOUNT-4 ukazují, že po vysazení tirzepatidu dochází k opětovnému nárůstu hmotnosti (24).

Při léčbě dyslipidemie se v praxi setkáváme jak s nežádoucími účinky statinů, tak s předsudky našich pacientů. Obavy z rozvoje myal-

gií rozptýlila nová molekula k léčbě hypercholesterolemie – kyselina bempedoová, která je jako proléčivo aktivovaná pouze v játrech, nikoliv ve svalech (kde aktivační enzym chybí). Do studie CLEAR Outcomes (25) bylo zahrnuto téměř 14 tisíc pacientů, kteří nemohli či nechtěli užívat statiny kvůli nežádoucím účinkům. Výzkum zahrnoval pacienty v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Účinek kyseliny bempedoové byl ve studii porovnáván s placebem, sledování trvalo průměrně 41 měsíců, primárním endpointem byl kompozit úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální CMP a nutnost koronární revaskularizace. Incidence primárního endpointu byla signifikantně nižší u skupiny užívající kyselinu bempedoovou (11,7 % vs. 13,3 %, HR 0,87; 95% CI 0,79–0,96; $p = 0,004$). Kyselina bempedoová již za 6 měsíců od randomizace snížila hladinu LDL cholesterolu o 21,1 % oproti výchozí hodnotě, přičemž u placeba došlo k redukcí o 0,8 % (rozdíl 20,3 procentních bodů, 95% CI 19,5–21,1). Celkový výskyt nežádoucích účinků se významně nelišil, ale byl reportován vyšší výskyt hyperurikemie (10,9 % vs. 5,6 %), dny (3,1 % vs. 2,1 %) a cholelithiázy (2,2 % vs. 1,2 %) než v placebové větvi v důsledku snížené tubulární exkrece kyseliny močové. Studie tedy potvrdila nejen hypolipidemický účinek léčiva, ale též příznivý vliv kyseliny bempedoové na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu vysoce rizikových pacientů. Na základě této studie byl lék včetně úhrady schválen i Státním ústavem pro kontrolu léčiv pro použití u našich pacientů.

Ischemická choroba dolních končetin

Onemocnění periferních tepen bývá někdy opomíjenou, ačkoliv důležitou oblastí kardiologie. Chronická kritická končetinová ischemie (chronic limb-threatening ischemia–CLTI), jako pokročilý stupeň chronické ischemické choroby dolních končetin, má významný dopad na kvalitu života a prognózu pacientů. Bez časně revaskularizace hrozí amputace končetiny 25 % pacientům s CLTI do jednoho roku po diagnóze (26). Zda je pro tento typ pacientů výhodnější endovaskulární, či chirurgická revaskularizace se rozhodli zjistit autoři studie BEST-CLI (27). Do studie bylo zařazeno 1830 pacientů s CLTI, kteří byli vhodní jak k chirurgické, tak k endovaskulární revaskularizaci. Dále byli rozděleni na dvě skupiny: 1. pacienti se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci a 2. pacienti s nutností užití alternativního bypassu. Pacienti byli randomizováni k endovaskulární, či chirurgické léčbě. Primární endpoint byl kompozitní – smrt ze všech příčin, nutnost amputace končetiny, nebo nutnost reintervence. Incidence primárního endpointu byla u první skupiny (se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci) statisticky významně nižší ve větvi s chirurgickou terapií než u pacientů po endovaskulární intervenci (42,6 % vs. 57,4 %, HR 0,68; 95% CI 0,59–0,79; $p < 0,001$). Ve skupině s nutností užití alternativního bypassu byla incidence primárního endpointu taktéž vysoká, nicméně nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (42,8 % vs. 47,7 %, HR 0,79, 95% CI 0,58–1,06; $p = 0,12$). Ve studii tedy z chirurgické revaskularizace měli prospěch ti pacienti, u nichž mohla být jako bypass použita vena saphena magna. Naopak u pacientů, u nichž bylo nutno užití alternativní bypass, byl výskyt primárního endpointu u obou větví studie podobný (27).

Novinky v léčbě srdečního selhání

V terapii chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí jsou od roku 2021 v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC) uvedeny SGLT2 inhibitory v ESC třídě doporučení I, na úrovni důkazů A. V aktualizaci doporučených postupů z roku 2023 (5) jsou již glifloziny uvedeny v terapii srdečního selhání napříč všemi ejekčními frakcemi ve stejné ESC třídě doporučení. Studie DICTATE-AHF se zabývala efektivitou a bezpečností dapagliflozinu nasazeného časně za hospitalizace (do 24 hodin od přijetí) u diabetiků II. typu s akutní dekompenzací srdečního selhání se známkami hypervolemie (28). Ačkoliv nebyla prokázána lepší efektivita dapagliflozinu jako diuretika ve smyslu snížení hmotnosti pacienta vztažená na množství kličkového diuretika, byla signifikantně zvýšena diuréza, natriúza a byl zkrácen čas nutné intravenózní terapie a zároveň hospitalizace. Přes obavy z nežádoucích účinků nebyla zaznamenána vyšší četnost hypotenze, hypoglykemie, hypokalemie, urogenitálních infekcí, nebyla ovlivněna ani celková mortalita.

Do popředí zájmu kardiologů se v posledních letech dostává srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Většina osob s HFpEF trpí zároveň obezitou, která může hrát roli v jeho rozvoji i progresi (29). Vlivem již zmíněného semaglutidu na symptomy a kvalitu života pacientů s HFpEF a obezitou se zabývala studie STEP-HFpEF (30). Randomizováno bylo 529 obézních pacientů se symptomatickým srdečním selháním (NYHA II) a ejekční frakcí levé komory nad 45 % (průměrná EFLK ve studii 57 %), anamnéza diabetes mellitus byla vyřazujícím kritériem. Primárními endpointy byly změna skóre v dotazníku KCCQ-CCS (Clinical Summary Score), přičemž vyšší skóre ukazuje na lepší kvalitu života a méně symptomů, a změna hmotnosti za dobu sledování. Účinnost semaglutidu podávaného v dávce 2,4 mg subkutánně jednou týdně po dobu jednoho roku byla porovnávána s placebem.

Dle KCCQ-CCS byl zaznamenán vzestup skóre o 16,6 bodu u pacientů se semaglutidem a o 8,7 bodu v placebové větvi ($p < 0,001$). K významnějšímu poklesu hmotnosti došlo u pacientů se semaglutidem (-13,3 % vs. 2,6 %, $p < 0,001$). Semaglutid též v rámci sekundárních endpointů prodloužil vzdálenost dosaženou v 6minutovém testu chůze o 20,3 metrů ($p < 0,001$). Užívání semaglutidu u pacientů s HFpEF a obezitou tedy vedlo k významnému poklesu hmotnosti a zlepšení symptomatologie ve srovnání s placebem.

Studie CASTLE-HTx se zabývala vlivem katetrizační ablace fibrilace síní (FS) na outcome pacientů s pokročilým srdečním selháním (31). Autoři do studie zahrnuli pacienty vyšetřené v rámci evaluace k transplantaci srdce, kteří měli symptomatické srdeční selhání (NYHA II a výše), ejekční frakci levé komory (EFLK) pod 35 % a trpěli symptomatickou FS. Celkem 97 pacientů (průměrný věk 62 let, průměrná EFLK 29 %) bylo randomizováno ke katetrizační ablacii, dalších 97 pacientů (průměrný věk 65 let, průměrná EFLK 25 %) bylo randomizováno k optimalizované farmakoterapii dle doporučených postupů. Primárním endpointem byl kompozit smrti ze všech příčin, nutnost urgentní transplantace srdce a implantace levokomorové mechanické podpory (LVAD). Během 18měsíčního sledování byla incidence primárního endpointu významně nižší v intervenované skupině (8 % vs. 30 %; HR 0,24; 95% CI 0,11-0,52; $p < 0,001$), což vedlo k předčasnému ukončení studie pro průkaz efektivity intervenční léčby. Dále došlo k významnějšímu zlepšení EFLK u ablovaných pacientů (7,8±7,6 % vs. 1,4±7,2 %, rozdíl 6,4 %, 95% CI 4,1-8,7). Během sledování se vyskytly pouze 4 komplikace invazivního výkonu, všechny se týkaly místa cévního vstupu. Ve studii CASTLE-HTx tedy katetrizační ablace symptomatické FS u pacientů s pokročilým srdečním selháním vedla ke snížení rizika úmrtí, nutnosti transplantace srdce nebo nutnosti implantace LVAD.

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:** Prof. Ošťádal: přednášková činnost – Getinge, Abiomed, Edwards, Fresenius/Xenios, AstraZeneca, Bayer, Amgen, Sanofi, Novartis, Pfizer, AOP; konzultační činnost: BMS, Sanofi. Dr. Bonaventura: přednášková činnost – Merck, Pfizer, Egis, BMS; konzultační činnost – BMS. Dr. Puchnerová: přednášková činnost: Astra Zeneca, Egis; konzultační činnost – N/A. Dr. Jenšovský: Přednášková činnost – N/A; konzultační činnost – N/A. **Financování:** Institucionální podpora MH CZ DRO FN Motol 00064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023 Oct 1;44(37):3503-626.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023 Oct 14;44(39):4043-140.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2024 Jan;13(1):55-161.
- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
- 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: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39.
- Joosten LP, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2024 Jan 23;149(4):279-89.
- Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 28;389(13):1167-79.
- Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jan 11;390(2):107-17.
- <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy>
- Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1383-90.
- Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 21;389(25):2319-30.

12. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 4;388(18):1668-79.
13. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 18;388(20):1833-42.
14. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years. *New England Journal of Medicine*. 2023 Nov 23;389(21):1949-60.
15. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1395-407.
16. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):31-40.
17. Ajufo E, Nayak A, Mehra MR. Fallacies of Using the Win Ratio in Cardiovascular Trials: Challenges and Solutions. *Basic to Translational Science*. 2023 Jun 1;8(6):720-7.
18. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Mar 9;77(9):1149-61.
19. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature medicine*. 2022 Oct;28(10):2083-91.
20. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2021 Oct 1;9(10):653-62.
21. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 14;389(24):2221-32.
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):205-16.
23. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jun 26.
24. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48.
25. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 13;388(15):1353-64.
26. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circulation research*. 2021 Jun 11;128(12):1868-84.
27. Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *New England Journal of Medicine*. 2022 Dec 22;387(25):2305-16.
28. Cox Z, et al. DICTATE-AHF: Early Dapagliflozin Initiation in Acute Heart Failure. ESC Congress 2023, Amsterdam, European Society of Cardiology. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/DICTATE-AHF-trial-fails-to-meet-primary-endpoint-with-dapagliflozin-in-acute-heart-failure>
29. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovascular Research*. 2022 Dec;118(18):3434-3450.
30. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;389(12):1069-84.
31. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter ablation in end-stage heart failure with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2023 Oct 12;389(15):1380-9.

CYKLUS SEMINÁŘŮ

31. interna informans

14. 5. Olomouc • 21. 5. Plzeň • 4. 6. Brno
11. 6. České Budějovice • 12. 6. Ústí nad Labem • 25. 6. Praha

Odborný garant



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

www.interna-informans.cz

Pořádá



NADAČNÍ
FOND
ČESKÉ
INTERNY

Vnitřní lékařství

Ročník 70, 2024, číslo 3

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 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,
e-mailem: 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
www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202**ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Lék.****Časopis je indexován v:**

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

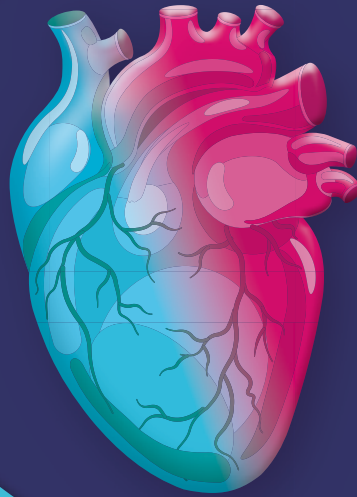




YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID

Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}

Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}

Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}

Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widiński J. Jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze CSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1-19. 5. Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59-64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku - dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**: **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávány současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky: Související s telmisartanem:** Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem:** Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestézie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironololon, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetraokasitid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezení soli v dietě, průmě nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natermii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorooidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, IHO 00 Praha 4, Česká republika.

0112012778

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, IHO 00 Praha 4, Česká republika
www.promedcs.com

35 years
35
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Vnitřní lékařství

E-3

2024
ROČNÍK 70



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Adverse obstetric and neonatal outcomes of pregnancy in high-risk women with heart disease

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Biologická léčba intersticiálních plicních procesů

Je fibromyalgie neurologické onemocnění?

NEKROLOG

Za profesorem MUDr. Zoltánom Mikešom, DrSc.

Zemřel doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Adverse obstetric and neonatal outcomes of pregnancy in high-risk women with heart disease

Nepriaznivé pôrodnické a novorodenecké výsledky gravidít u vysoko rizikových žien s ochorením srdca

Juraj Dubrava, Monika Kaldararova, Zuzana Niznanska, Miroslav Korbel - - - - - E4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Biologická léčba intersticiálních plicních procesů

Biological therapy of interstitial lung diseases

Martina Šterclová- - - - - E10

Je fibromyalgie neurologické onemocnění?

Is fibromyalgia a neurological disorder?

Štefan Alušík - - - - - E13

NEKROLOG / OBITUARY

Za profesorem MUDr. Zoltánom Mikešom, DrSc.

Juraj Payer, Andrej Dukát, Martin Dúbrava- - - - - E17

Zemřel doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

Miroslav Souček, Jiří Vítovec - - - - - E19

Adverse obstetric and neonatal outcomes of pregnancy in high-risk women with heart disease

Juraj Dubrava¹, Monika Kaldararova², Zuzana Niznanska³, Miroslav Korbel³

¹Department of Cardiology, University Hospital Bratislava

²Department of Cardiology, National Institute for Cardiovascular Diseases

³1st Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Bratislava

Background: The latest ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy recommend estimating maternal cardiovascular risk according to the modified World Health Organization (mWHO) classification. In contrast, there are no validated models for predicting neonatal and obstetric risk in these women.

Objectives: To compare the neonatal and obstetric outcomes of pregnancy between two groups of mothers with heart disease: women at high to extremely high maternal risk (mWHO III-IV; group 1) and women at low to intermediate maternal risk (mWHO < III; group 2).

Methods: We included 48 consecutive women with clinically significant congenital heart diseases, valvular diseases, cardiomyopathies, aortic diseases, or heart rhythm disorders in a retrospective study. We assessed pregnancy outcomes in group 1 (19 pregnancies in 17 women, with 20 live-born neonates) and in group 2 (35 pregnancies in 31 women, with 34 live-born neonates).

Results: In group 1, there was a higher prevalence of newborns with low birth weight (50.0% vs 2.9%, $p < 0.001$), a lower prevalence of mature newborns (50.0% vs 94.1%, $p < 0.01$) and higher prevalence of preterm delivery (45.0% vs 5.9%, $p < 0.01$). Newborns of group 1 mothers had a significantly lower birth weight (2442 ± 753 g vs 3285 ± 457 g, $p < 0.0001$). Patients in group 1 gave birth significantly earlier than in group 2 (35.7 ± 3.1 weeks vs 38.5 ± 1.3 weeks, $p < 0.00001$). They had longer hospital stay (13.0 ± 14.0 days vs 5.0 ± 2.3 days, $p < 0.001$), higher prevalence of deliveries per Caesarean section (100% vs 63.6%, $p < 0.01$), and higher estimated blood loss during operative delivery (572 ± 156 ml vs 474 ± 111 ml, $p < 0.05$). We found a significantly higher risk of neonatal and obstetric complications of pregnancies in mWHO III-IV classes vs pregnancies in mWHO < III classes: delivery per Caesarean section (odds ratio [OR] 22.7, 95% confidence interval [CI] 1.3-409.0, $p < 0.05$), preterm delivery (OR 13.1, 95% CI 2.4-70.1, $p < 0.01$), low birth weight (OR 33.0, 95% CI 3.8-290.2, $p < 0.01$), neonatal immaturity (OR 16.0, 95% CI 3.0-85.5, $p < 0.01$).

Conclusion: Pregnancy in women at high to extremely high maternal risk (mWHO III-IV) was burdened with a high risk of neonatal and obstetric complications. We found significantly worse obstetric and neonatal outcomes in pregnancies in mWHO classes III-IV than in mWHO classes < III.

Key words: heart disease, mWHO classification, neonatal outcomes, obstetric outcomes, pregnancy.

Nepriaznivé pôrodnické a novorodenecké výsledky gravidít u vysoko rizikových žien s ochorením srdca

Východisko: Aktuálne guidelines Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment ochorení srdca v gravidite odporúčajú na hodnotenie maternálneho kardiovaskulárneho rizika modifikovanú klasifikáciu World Health Organization (mWHO). Naproti tomu neexistujú validované modely na predikciu novorodeneckého a pôrodnického rizika u týchto žien.

Ciele: Porovnať novorodenecké a pôrodnické výsledky gravidít medzi dvoma skupinami matiek s ochorením srdca: ženy s vysokým až extrémne vysokým maternálnym rizikom (mWHO III-IV; skupina 1) a ženy s nízkym až intermediárnym maternálnym rizikom (mWHO < III; skupina 2).

Metodika: Zaradili sme 48 následných žien s klinicky významnými vrodenými chybami srdca, chlopňovými chybami, kardiomyopatiami, ochoreniami aorty alebo poruchami rytmu. Hodnotili sme výsledky gravidity v skupine 1 (19 gravidít u 17 žien, 20 živorodených novorodencov) a v skupine 2 (35 gravidít u 31 žien, 34 živorodených novorodencov).

Výsledky: V skupine 1 bola vyššia prevalencia novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (50.0% vs 2.9%, $p < 0.001$), nižšia prevalencia zreých novorodencov (50.0% vs 94.1%, $p < 0.01$) a vyššia prevalencia predčasného pôrodu (45.0% vs 5.9%, $p < 0.01$). Novorodenci matiek skupiny 1 mali signifikantne nižšiu pôrodnú hmotnosť (2442 ± 753 g vs 3285 ± 457 g, $p < 0.0001$). Pacientky skupiny 1 mali významne skorší pôrod ako v skupine 2 (35.7 ± 3.1 týždňov vs 38.5 ± 1.3 týždňov, $p < 0.00001$). Mali dlhšiu dobu hospitalizácie (13.0 ± 14.0 dní vs 5.0 ± 2.3 dní, $p < 0.001$), vyššiu prevalenciu pôrodov cisárskym rezom (100% vs 63.6%, $p < 0.01$) a vyššie odhadované krvné straty pri operačnom pôrode (572 ± 156 ml vs 474 ± 111 ml, $p < 0.05$). Zistili sme signifikantne vyššie riziko novorodeneckých a pôrodných komplikácií pri graviditách v triedach mWHO III-IV ako pri graviditách v triedach mWHO < III: pôrod cisárskym rezom (odds ratio [OR] 22.7, 95% konfidenčný interval [CI] 1.3-409.0, $p < 0.05$), predčasný pôrod (OR 13.1, 95% CI 2.4-70.1, $p < 0.01$), nízka pôrodná hmotnosť (OR 33.0, 95% CI 3.8-290.2, $p < 0.01$), nezrelosť novorodenca (OR 16.0, 95% CI 3.0-85.5, $p < 0.01$).

Záver: Gravidita u žien s vysokým až extrémne vysokým maternálnym rizikom (mWHO III-IV) bola zaťažená vysokým rizikom novorodeneckých a pôrodných komplikácií. Zistili sme signifikantne horšie pôrodnické a novorodenecké výsledky u gravidít v triedach mWHO III-IV ako v triedach mWHO < III.

Kľúčové slová: gravidita, klasifikácia mWHO, novorodenecké výsledky, ochorenie srdca, pôrodnické výsledky.

The latest ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy recommend estimating maternal cardiovascular risk according to the modified World Health Organization (mWHO) classification (1). Though predictors of offspring complications have been identified, there are no validated models for predicting neonatal and obstetric risk.

Methods

This is a non-interventional observational retrospective monocentric study. We included consecutive women with a history of clinically significant heart disease who gave birth between January 2011 and May 2022. A total of 48 women with congenital heart diseases, valvular heart diseases, cardiomyopathies, aortic diseases, or heart rhythm disorders were recruited. We did not include patients with arterial hypertension, venous thromboembolism, or patients with mild and clinically insignificant heart diseases as judged by the investigators if they did not have the aforementioned heart disease. There were no other exclusion criteria used for inclusion in the study.

Patients were classified into maternal risk classes according to the mWHO classification (1). These were classes mWHO I, mWHO II, mWHO II-III, mWHO III, and mWHO IV. If it was not possible to exactly classify the mother and she did not meet any of the mWHO III or IV criteria, we classified her as mWHO < III.

We aimed to compare the neonatal, obstetric, and maternal outcomes of pregnancy between two groups of mothers with heart disease:

group 1 with significant to extremely high risk (mWHO III, mWHO IV) and group 2 with low to intermediate risk (mWHO I, mWHO II, mWHO II-III, mWHO < III). There were 17 mothers in group 1 and 31 mothers in group 2.

Preterm delivery was defined as birth before the end of the 37th week of gestational age. We considered low birth weight to be < 2500 g. We evaluated neonatal mortality during the first 28 completed days of life. Fenton growth charts were used to assess growth.

Statistical analysis

Categorical data are presented as frequencies and percentages. Continuous data are presented as mean and standard deviation if normally distributed and median with interquartile range if not normally distributed. The normality of the distribution of continuous variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov test of normality. The frequencies of categorical data were compared by Pearson's chi-square test. The Fisher exact test was employed when sample sizes were small. The differences in mean values of continuous variables were evaluated using a T-test in the case of a normal distribution. In the absence of a normal distribution, we compared the difference in the means of continuous variables using the Mann-Whitney U test. We considered the differences to be statistically significant at a significance level of $p < 0.05$. All statistical calculations were carried out using SPSS Statistics 20.0 software (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Tab. 1a. Leading cardiovascular diagnosis in patients of group 1 (mWHO III-IV)

	mWHO class	n
Pulmonary arterial hypertension	IV	3
Severe systolic dysfunction of the systemic ventricle ¹	IV	3
Asymptomatic severe aortic stenosis	III	3
Mechanical valvular prosthesis, oral anticoagulation	III	2
Status after ICD implantation for secondary prevention ²	III	2
Moderate systolic dysfunction of the left ventricle	III	2
Fontan circulation without complications	III	1
Aortic aneurysm, severe asymptomatic aortic regurgitation	III	1

¹ – 1× dilated cardiomyopathy, 1× severe mitral regurgitation with pulmonary edema, 1× status after Senning operation for uncorrected transposition of the great arteries with global dysfunction of the systemic right ventricle; ² – 1× pulseless ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, 1× polymorphic ventricular tachycardia (both patients after cardiopulmonary resuscitation)

Tab. 1b. Leading cardiovascular diagnosis in patients of group 2 (mWHO < III)

	mWHO class	n
Congenital heart diseases	II-III ¹	4
	< III	3
	II	1
	I	6
Asymptomatic moderate aortic stenosis	II-III	3
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy ²	II-III	1
Severe aortic regurgitation	II-III	1
Loeys-Dietz syndrome without aortic dilatation	II-III	1
Third-degree atrioventricular block	< III	4
Status after heart transplantation ²	< III	1
Left ventricular pseudoaneurysm ³	< III	1
Incessant nonsustained ventricular tachycardia ⁴	< III	1
Symptomatic ventricular preexcitation	II	3
Atrioventricular nodal reentry tachycardia ⁶	II	1

¹ – 3× status after surgery for tetralogy of Fallot with severe residual pulmonary regurgitation, 1× hemodynamically severe partial anomalous pulmonary venous return; ² – for heart failure due to hypertrophic cardiomyopathy; ³ – after mitral valvuloplasty for infective endocarditis; ⁴ – status after radiofrequency catheter ablation of the substrate; ⁵ – status after septal myectomy and mitral valvuloplasty; ⁶ – with extreme tachycardia

Results

In group 1, we analyzed 19 pregnancies in 17 women, with 20 fetuses and 20 live-born neonates. In group 2, there were 35 pregnancies in 31 women, with 36 fetuses and 34 live-born neonates, while two pregnancies ended in miscarriages.

The most common heart diseases were congenital heart diseases (33.3% of the total cohort), heart rhythm disorders (22.9%), and valvular heart diseases (20.8%). This was followed by pulmonary arterial hypertension (6.3%), cardiomyopathies (4.2%), and aortic diseases (4.2%).

An overview of cardiac diagnoses in groups 1 and 2 are presented in Table 1a and 1 b, respectively. Six patients (12.5% of the total cohort) had an extremely high risk of maternal mortality or severe morbidity (mWHO IV). Eleven patients (22.9%) had a significantly increased risk of maternal mortality or severe morbidity (mWHO III). The remaining 31 patients (64.6%) had low to intermediate risk. In group 1, two patients were on full anticoagulation therapy (both for mechanical valve prostheses; 11.8% of the patients). In group 2 there was no patient on anticoagulation therapy.

The characteristics of both groups are shown in Table 2. The groups did not differ significantly in average age, the percentage of twin pregnancies, primipara, or in the number of abortions in previous pregnancies.

Tab. 2 Characteristics of pregnancies

	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 35)	p
Age (years)	31.9 ± 3.7	30.3 ± 4.7	NS
Twin pregnancies	1 (5.3%)	1 (2.9%)	NS
Primipara	11 (57.9%)	23 (65.7%)	NS
Prior abortion	7 (36.8%)	6 (17.1%)	NS

NS – not significant

The obstetric outcomes are presented in Table 3. In several aspects, they were significantly worse in group 1. High-risk women gave birth significantly earlier than low-risk women. They had a significantly longer hospitalization, a higher proportion of deliveries per Caesarean section (C.s.), and higher estimated blood loss during operative delivery. All patients in group 1 underwent operative delivery. Operative vaginal delivery using vacuum extraction was performed only in group 2 (9.4% of all deliveries). Emergent operative delivery was not indicated for any parturient. Intra-amniotic infection was not detected in any case.

The most significant differences between groups were related to neonatal outcomes (Table 4). Newborns of mWHO class III and IV mothers had significantly lower birth weight and length and worse Apgar scores (one minute and five minutes). In group 1, there was

Tab. 3. Obstetric outcomes of pregnancies

	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 33*)	p
Length of hospitalization (days; median ± IQR)	13.0 ± 14.0	5.0 ± 2.3	< 0.001
Birth per Caesarean section	19 (100%)	21 (63.6%)	< 0.01
Completed week of pregnancy	35.7 ± 3.1	38.5 ± 1.3	< 0.0001
Estimated blood loss (ml)	572 ± 156	474 ± 111	< 0.05
Oligohydramnion	1 (5.3%)	1 (3.0%)	NS
Preeclampsia	1 (5.3%)	0 (0%)	NS

IQR – interquartile range, NS – not significant, * – calculation in Group 2 from the number of 31 pregnancies (two pregnancies that terminated in abortions were excluded from the evaluation)

Tab. 4. Neonatal outcomes of live-born newborns

	Group 1 (n = 20)	Group 2 (n = 34)	p
Neonatal mortality	0 (0%)	0 (0%)	NS
Birth weight (g)	2442 ± 753	3285 ± 457	< 0.00001
Newborn length (cm)	45.8 ± 4.6	49.8 ± 1.5	< 0.0001
Apgar score (one-minute)	7.3 ± 2.1	9.1 ± 1.0	< 0.001
Apgar score (five-minutes)	8.6 ± 1.4	9.7 ± 0.6	< 0.001
Preterm delivery	9 (45.0%)	2 (5.9%)	< 0.01
Low birth weight	10 (50.0%)	1 (2.9%)	< 0.001
Mature newborn	10 (50.0%)	32 (94.1%)	< 0.01

NS – not significant

Tab. 5. Maternal outcomes of pregnancies

	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 35)	p
Maternal mortality	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Heart failure	4 (21.1%)	1 (2.9%)	< 0.05
Supraventricular tachycardia	0 (0%)	1 (2.9%)	NS
Ventricular tachycardia	1 (5.3%)	1 (2.9%)	NS

NS – not significant

a significantly higher prevalence of newborns with low birth weight and, conversely, a significantly lower prevalence of mature newborns. These mothers had a significantly higher risk of preterm delivery. In group 1, nine out of 19 newborns were premature, of which three were very premature (gestational weeks 28-31) and six moderately premature (gestational weeks 32-36). In group 2, there were two moderately premature births out of 34 live-born fetuses. Not a single newborn in this group was very premature. No neonatal mortality occurred in either group. In group 2, the frequency of abortions was insignificantly higher than in group 1 (5.6% vs 0% of fetuses).

We found no significant differences between groups regarding maternal outcomes except for increased prevalence of heart failure in group 1 (Table 5). Among all pregnant women, one patient died (mWHO IV), which corresponded to maternal mortality of 1.9% of all pregnancies. This was a 31-year-old primigravida with severe pulmonary arterial hypertension (PAH), which was diagnosed in the 35th week of pregnancy. None of the pregnant women had a thrombotic event, aortic dissection during pregnancy or up to discharge, or postpartum haemorrhage.

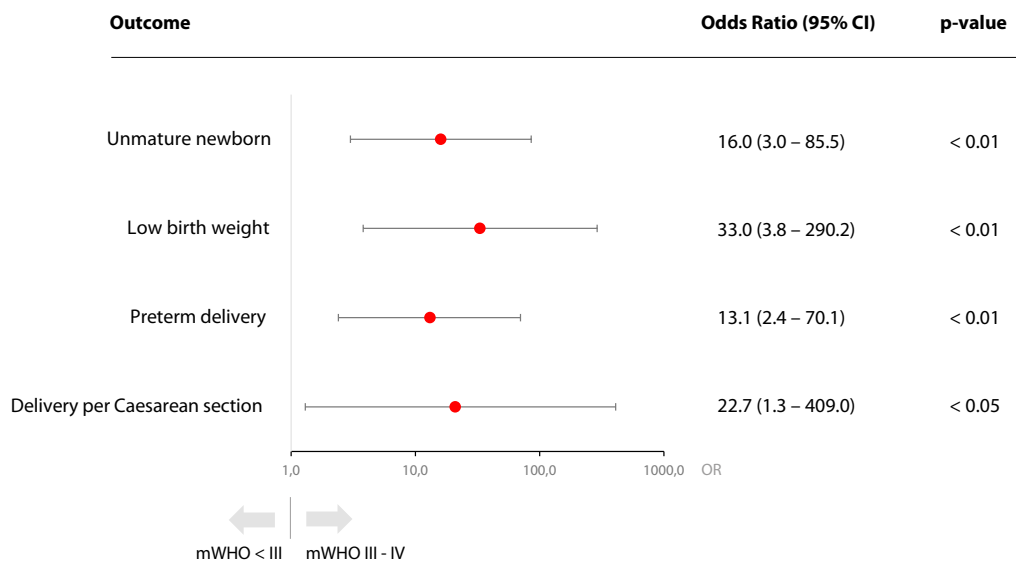
Odds ratios (OR) of selected obstetric and neonatal outcomes of pregnancies are given in Figure 1.

Discussion

Obstetric and offspring risks are increased in women with heart disease. The magnitude of them is related to maternal cardiac risk (2). In the current study group, we found significantly worse obstetric and neonatal outcomes in mWHO III-IV classes compared to mWHO < III classes. The most robust data on pregnancy outcomes in women with heart diseases is provided by the ROPAC registry (3). In the years 2007-2018, 5739 pregnancies were prospectively included in 138 centers in 53 countries. Congenital heart diseases (57%) and valvular diseases (29%) dominated. Maternal mortality was 0.6%, while the highest was in PAH – 9% (3). This corresponds to our experience when the only maternal death was in a pregnant woman with PAH (maternal mortality 1,9%).

Obstetric complications were very common in the ROPAC registry – 17% (3). It also corresponds to our results, especially in mWHO classes III-IV. All our patients in these classes had an operative delivery and, compared to lower-risk patients in mWHO classes < III, they had a significantly shorter duration of pregnancy, longer hospitalization, and greater blood loss.

Special attention should be paid to the termination of pregnancy per C.s. According to the ESC, the indications are limited – dilatation of the ascending aorta > 45 mm, severe aortic stenosis, severe pulmonary hypertension (including Eisenmenger syndrome), severe heart failure, and prenatal treatment with oral anticoagulants (recommendation class IIa, level of evidence C) (1). In the ROPAC registry, the pregnancy was terminated per C.s. in 44% of pregnancies (3). In our cohort, deliveries per C.s. were more often and over-indicated, compared to ESC guidelines and the ROPAC registry. The prevalence of deliveries per C.s. was 100% in mWHO classes III-IV, 64% in mWHO classes < III, and 77% in our total cohort. Indication criteria for the delivery per C.s. were met according to the ESC guidelines in the given groups only in 79%, 0% (!), or 29% of

Fig. 1. Odds ratios (OR) of selected obstetric and neonatal outcomes of pregnancies

the deliveries. At the same time, all indications for the delivery per C.s. were declared as cardiac. The striking discrepancy in mWHO < III classes (64% vs 0%) probably reflects the concern of the attending physicians that these patients are also too risky and that operative delivery is the best solution. According to the ESC guidelines, planned delivery per C.s. in them has no maternal benefit and leads to earlier termination of pregnancy and lower birth weight (1), which fully corresponds to our results. An unfavorable phenomenon in Slovakia is steadily increasing trend to terminate pregnancy in women with heart disease per C.s.

When comparing the classes mWHO III-IV and mWHO < III, we found the most pronounced differences in **neonatal complications**. Newborns of mothers with high to extremely high risk had a significantly lower birth weight. The prevalence of newborns with low birth weight as well as the prevalence of preterm deliveries were significantly higher. We observed worse results in these parameters than in the ROPAC registry (3). The prevalence of low birth weight and preterm deliveries was equally 20.4% in our total cohort (vs 11.7% and 15.8% in ROPAC, respectively). In the ROPAC registry, congenital heart disease (CHD) was associated with spontaneous preterm birth (OR [odds ratio] = 1.8, 95% CI [confidence interval] = 1.2-2.7). Complex CHD was associated with small-for-gestational-age neonates (OR = 2.3, 95% CI = 1.5-3.5). Jastrow et al. reported preterm delivery in 16.7% of 312 pregnancies in women with heart disease (4). Toprak et al. found an identical finding as in our group – a significantly higher prevalence of preterm deliveries in women with CHD and mWHO classes III-IV than in mWHO classes I-II (5). Also in the Mexican group (399 births) the association between mWHO class and preterm deliveries was confirmed (6). Suwanrath et al. analysed 331 cases of pregnant women with heart disease. Adverse fetal outcomes including preterm delivery, low birth weight, small for gestational age and neonatal intensive care unit admission were significantly increased in mWHO classes III and IV. They concluded that the mWHO classification is useful not only for obtaining a cardiovascular

risk assessment in pregnant women with heart disease but also for predicting adverse fetal outcomes (7).

Neonatal mortality did not occur in our cohort. In the ROPAC registry, foetal mortality occurred in 1.7% and neonatal mortality in 0.6%, both higher than in the normal population (8). Italian authors reported the single-center experience in 51 pregnancies of women with cardiovascular disease. There was no neonatal mortality, just like in our study group (9).

The proportion of extremely high-risk pregnancies in the mWHO class IV is generally increasing. It was only 0.7% in the ROPAC registry in the years 2007-2010, but already 10.9% in the years 2015-2018 (3). Analogously, in our group (years 2011-2022), 12.5% of pregnant women were in mWHO class IV. These mothers have an extremely high risk of maternal mortality or severe morbidity (40-100%). According to the ESC guidelines, pregnancy is contraindicated for them, and if it occurs, its termination should be considered (1). Even for women in mWHO class III, the risk is high: 19-27% (1). Nevertheless, in our experience, most pregnancies in mWHO classes III-IV were intentional and not accidental.

According to the ESC guidelines all women in mWHO classes III-IV should be monitored throughout the pregnancy in expert centers for pregnancy and cardiac disease. The deliveries are also to be carried out in these centers (1). Significantly worse obstetric and neonatal outcomes in mWHO III-IV classes found in our study are in accordance with this statement. For pregnant women with cardiac diseases in mWHO classes < III, follow-up and delivery can be performed in local or referral hospitals (1).

The mWHO classification is designed to predict maternal risk. van Hagen et al. evaluated the potential of the mWHO classification for the prediction of obstetric and fetal complications in women with structural heart disease. There were 2742 pregnancies. The mWHO classification performed poorly in predicting obstetric (c-statistic = 0.60) and fetal events (c-statistic = 0.56) (10).

Several risk scores are used to stratify the risk of cardiac complications of pregnancy in women with heart disease. The mWHO, CARPREG, and ZAHARA systems are most often reported in the literature (11-13). Balci et al. prospectively validated cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with CHD. They determined the outcomes of 213 pregnancies in 203 women. The ZAHARA I, CARPREG, and mWHO models were evaluated. Offspring events occurred during 77 pregnancies in 81 children (37.3%). All models performed insufficiently in predicting offspring events (AUC [area under the curve] \leq 0.6) (14).

Limitations

A limitation of the study is the retrospective design and small sample size. We did not include patients with clinically insignificant heart

disease. Therefore, there may be a certain form of selection bias. Risk categorization according to mWHO classes does not allow for accurately classifying all pregnant women with heart disease. That is why we created the mWHO < III class. Since these parturients did not exactly meet the criteria of mWHO classes III or IV, we do not assume that their inclusion in group 1 significantly affected the results.

Conclusions

Pregnancy in women at high to extremely high maternal risk (mWHO III-IV) was burdened with a high risk of neonatal and obstetric complications. We found significantly worse obstetric and neonatal outcomes in pregnancies in mWHO classes III-IV than in mWHO classes < III.

DECLARATIONS: Declaration of originality: The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere. **Conflict of interest and financial disclosures:** None. **Funding/Support:** None.

REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39(34):3165-41.
2. Pieper P. Pregnancy risk assessment. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, et al. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (3 edn). Oxford University Press: Oxford 2018:2851. ISBN 9780198784906.
3. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019;40(47):3848-55.
4. Jastrow N, Meyer P, Khairy P, et al. Prediction of complications in pregnant women with cardiac diseases referred to a tertiary center. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):209-13.
5. Toprak B, Govorov K, Kurz K, et al. Outcome of pregnancy in a contemporary cohort of adults with congenital heart disease- a 10-year, single-center experience. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11(6):1344-55.
6. Fernández-Campos BA, Vargas-Peñafiel J, Cruz-Dominguez MP, et al. Cardiac and obstetric outcomes in pregnant patients with heart disease: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5140-5148.
7. Suwanrath Ch, Thongphanang P, Pinjaroen S, et al. Validation of modified World Health Organization classification for pregnant women with heart disease in a tertiary care center in southern Thailand. *Int J Womens Health*. 2018;10:47-53.
8. Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(9):657-65.
9. Santacesaria S, Cataldo S, Annoni GA, et al. Pregnancy in women with cardiovascular disease in the guidelines era: an Italian single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(10):750-5.
10. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Donvito V, et al. Incidence and predictors of obstetric and fetal complications in women with structural heart disease. *Heart* 2017;103(20):1610-18.
11. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104(5):515-21.
12. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2124-32.
13. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al. ZAHARA II investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35(11):708-15.
14. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AGL, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;100(17):1373-81.

Biologická léčba intersticiálních plicních procesů

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Biologická léčiva navzdory rozmachu využití v jiných oblastech pneumologie nebývají léky první volby u nemocných s intersticiálními plicními procesy. Důvodem je vzácnější výskyt těchto nemocí a jejich neúplně objasněná etiopatogeneze. Nejčastěji jsou biologika používána u nemocných s intersticiálním plicním postižením při systémových chorobách pojiva, naopak u nemocných s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi svoje místo v rutinní léčbě nemají. U pacientů se sarkoidózou tvoří biologická léčba 3. linií terapie. Před zahájením biologické léčby je třeba vzít v potaz i její rizika a pacienta adekvátně vyšetřit, zejména ve vztahu k riziku reaktivace některých infekcí.

Klíčová slova: biologická léčba, intersticiální plicní procesy, idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, systémové choroby pojiva.

Biological therapy of interstitial lung diseases

Biological therapies, despite their widespread use in other areas of pneumology, are not typically the first-line treatment for patients with interstitial lung diseases. This is due to the relatively rare occurrence of these diseases and their incompletely understood etiopathogenesis. Biologics are most commonly used in patients with interstitial lung involvement in systemic connective tissue diseases; conversely, they do not have a routine place in the treatment of patients with idiopathic interstitial pneumonias. In patients with sarcoidosis, biological therapy constitutes third-line treatment. Before initiating biological treatment, it is necessary to consider its risks and thoroughly evaluate the patient, particularly regarding the risk of reactivation of certain infections.

Key words: biological therapy, interstitial lung processes, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, connective tissue diseases.

Úvod

Biologická léčiva jsou přípravky vyrobené z biologických materiálů (z lidské plazmy, moči, tkání, z geneticky upravených nebo neupravených mikroorganismů, ze zvířecí plazmy nebo tkání), které slouží k diagnostice, léčbě a profylaxi různých chorob. Obvykle bývají děleny do následujících skupin: krevní faktory, látky používané v trombolytické terapii, hormony, hematopoetické růstové faktory, interferony, enzymy, vakcíny, monoklonální protilátky, fúzní proteiny. Většina biologických léčiv se vyznačuje vysokou molekulovou hmotností, komplexní heterogenní molekulou, citlivostí na vnější podmínky a imunogenicitou (1).

Idiopatické intersticiální plicní procesy

Klasifikací intersticiálních plicních procesů (IPP) existuje řada. Obvykle dělení zahrnuje idiopatické intersticiální pneumonie, IPP se známým vyvolávajícím faktorem, granulomatózní IPP a vzácné IPP.

Je zajímavé, že u idiopatických intersticiálních pneumonií biologická léčba zatím svoje místo v rutinním podávání nenašla. Biologická léčba byla testována zejména u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF). Přehled provedených a probíhajících studií v této oblasti přináší tabulka č. 1.

Systémové choroby pojiva

Velmi obsáhlou skupinu IPP se známým vyvolávajícím faktorem činí systémové choroby pojiva. Biologika bývají v této skupině indikována a hrazena pro kloubní obtíže, které nejsou kontrolovány navzdory léčbě léky modifikujícími chorobu (DMARD) nebo u nemocných, kteří tuto léčbu netolerují. V současné době není žádný biologický přípravek, který by byl primárně schválen v Evropě pro léčbu plicního postižení při systémové chorobě pojiva, natož aby byl v takové indikaci hrazen. Tocilizumab (protilátka proti interleukinu 6) sice byla americkou FDA (Food and Drug Administration) schválena pro léčbu plicního

postižení dospělých pacientů se systémovou sklerodermií, Evropskou lékovou agenturou ale v této indikaci schválena není. Praktická cesta nemocných s IPP při systémové chorobě pojiva k biologické léčbě z plicní indikace může být velmi trnitá a dostupnost léčby se odvíjí od posouzení případu revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Žádosti o úhradu by měly vznikat na podkladě konsenzu s revmatologem a měly by dobře vysvětlovat, proč u konkrétního pacienta nemůže být použit jiný léčebný postup a jaké důkazy podporují zvolenou léčebnou metodu. Typickým příkladem pacienta, u kterého může být těžké použít konvenční léčebný postup, může být nemocný s revmatoidní artritidou, u nějž bylo diagnostikováno těžké intersticiální plicní postižení. Pokud takovýto pacient má dlouhou anamnézu léčby metotrexátem a léky ze skupiny inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), léčba se nezbytně nutně ukončovat nemusí. Pokud však obtíže vznikly v příčinné souvislosti s uvedenou léčbou nebo pokud se kloubní a plicní postižení manifestovalo souběžně a máme o vhodné léčbě rozhodnout, nebudou ani metotrexát ani TNF- α inhibitory zejména u nemocných s těžce sníženými plicními funkcemi léky volby.

Při úvaze o biologické léčbě u nemocných s IPP na podkladě systémových chorob pojiva musíme vždy rizika vyvážit odpovídajícím benefitem a přihlížet ke všem projevům systémové nemoci. Měli bychom také vědět, jaký efekt v oblasti plic si od biologické léčby slibujeme a zda je jeho dosažení s přihlédnutím ke známým skutečnostem reál-

né. Možnosti využití biologické léčby u nemocných s IPP na podkladě systémové choroby pojiva shrnuje tabulka č. 2.

TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa, RA-IPP - intersticiální plicní postižení při revmatoidní artritidě, SSc- systémová sklerodermie, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

Sarkoidóza

Pacienti se sarkoidózou bývají nezářka referováni do péče specializovaného Centra pro intersticiální plicní procesy „ke zvážení zahájení biologické léčby“. Důvodem, proč je nemocný referován nebo i sám pracoviště kontaktuje, bývají velice často pacienti s vedlejšími účinky (nebo pacienti, kteří se obávají vedlejších účinků) systémové kortikoterapie, jejíž zahájení není u všech nemocných s plicní sarkoidózou rozhodně nutné. Z biologických přípravků lze pacientům nabídnout chimérickou monoklonální protilátku proti TNF- α infliximab (3. linie léčby) nebo lidskou rekombinantní monoklonální protilátku proti TNF- α adalimumab (4. linie léčby), tato léčba by měla být vyhrazena pro nemocné, u nichž došlo k selhání správně indikované léčby 1. linie (systémová kortikoterapie) a 2. linie (metotrexát, některá pracoviště preferují azathioprin) (9, 10). Ani infliximab, ani adalimumab nemají indikaci ani úhradu pro sarkoidózu a podléhají žádosti na paragraf 16.

Mezi granulomatózy patří i eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou nebo granulomatóza s polyangiitidou, biologická léčba vaskulitid ale není předmětem tohoto sdělení.

Tab. 1. Využití biologických léčiv v terapii IPF – přehled klinických studií (2)

Účinná látka	Mechanismus účinku	Závěr studie
Etanercept	Antagonista receptoru pro TNF- α	Negativní
Carlumab	Anti CCL2	Negativní
Lebrikizumab	Anti IL-13	Negativní
Pamrevlumab	Anti CTGF	Probíhá
Simtuzumab	Anti LOXL2	Negativní
Tralokinumab	Anti IL-13	Negativní
BG00011	Anti integrin $\alpha v \beta 6$	Negativní
VAY736	Anti BlyS/BAFF-R	Negativní
SAR156597	Anti IL-4 a IL-13	Negativní
Rituximab	Anti CD20	Negativní
Garadacimab	Anti aktivovaný faktor XII	Probíhá
SHR-1906	Anti CTGF	Probíhá
Axatilimab	Anti CSF1-R	Probíhá
REGEND001	Produkt vyrobený z bazálních buněk	Probíhá
Atezolizumab	Anti PD-L1	Probíhá

TNF – tumor nekrotizující faktor, CCL2 – ligand chemokinu s motivem C-C 2, IL – interleukin, CTGF – růstový faktor pojivové tkáně, LOXL – homolog lysyl oxidázy, BlyS – stimulant B lymfocytů, BAFF-R – receptor faktoru aktivujícího B lymfocyty, CD20 – cluster of differentiation 20, CSF1-R – receptor pro kolonie stimulující faktor 1, PD-L1 – ligand programované smrti 1

Tab. 2. Biologika v léčbě IPP u revmatických chorob

Choroba	Biologické léčivo
Revmatoidní artritida	TNF- α inhibitory – u nemocných s prokázanou RA-IPP by do léčby zaváděny být rutinně neměly Nejvíce dat u rituximabu a abataceptu Zvážit lze tocilizumab (3)
Systémová sklerodermie	K léčbě IPP u SSc je indikován v USA tocilizumab (4, 5) Zvážit lze i rituximab (6)
Idiopatické inflamatorní myopatie	Rituximab (7) IVIG (8)
Antisyntetázový syndrom	Rituximab (7)

TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa, RA-IPP – intersticiální plicní postižení při revmatoidní artritidě, SSc – systémová sklerodermie, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

Vzácná onemocnění

Choroby, které jsou sice vzácné, ale mají jednoznačně definovanou etiopatogenezi, přímo vybízejí k využití inovativních biotechnologických přístupů v léčbě. Klíčový zvrat v léčbě a prognóze nemocných s Gaucherovou nemocí a nemocných s deficitem kyselá sfinngomyelinázy (ASMD, dříve Niemann Pickova choroba) tak představuje náhradní enzymová léčba (ERT enzyme replacement therapy). Rekombinantní analog lidského enzymu beta-glukocerebrosidázy (imigluceráza, velagluceráza, taligluceráza) je používán v léčbě Gaucherovy nemoci od roku 1991, pro léčbu nemocných s ASMD byla recentně schválena olipudáza alfa (rekombinantní lidská kyselá sfinngomyelináza) (11). Zatímco léčba imiglucerázou a velaglucerázou je u vybraných nemocných s Gaucherovou chorobou hrazena, olipudáza v ČR hrazena zatím není.

Inhalačně podávaný růstový faktor molgramostim (stimulační růstový faktor pro granulocyty a monocyty, GM-CSF) je potenciálně využitelný v terapii pacientů s autoimunitně podmíněnou plicní alveolární proteinózou (PAP) (12, 13). Navzdory pozornosti, která je autoimunitní PAP věnována, zůstává toto onemocnění vzhledem

k nedostupnosti vyšetření přítomnosti protilátek proti GM-CSF v krvi v ČR obtížně diagnostikovatelné, navíc léčivo není v ČR dostupné. Léčebný efekt mepolizumabu u nemocných s eozinofilním astmatem, hypereozinofilním syndromem nebo u pacientů s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou vedl k jeho použití v léčbě u pacientů s relabující chronickou eozinofilní pneumonií. Dostupná data mají v tuto chvíli ale kazuistický charakter, pozorování byla prováděna na velmi malém souboru pacientů (14).

Závěr

Cílem sdělení není přinést soupis klinických studií, které nevedly k registraci žádného biologika pro léčbu jakéhokoliv intersticiálního plicního procesu, ale naopak poukázat na to, že dat prokazujících benefit pro široké spektrum pacientů máme k dispozici málo. Jakkoliv přelomová může být biologická léčba například v terapii systémových chorob pojiva, její použití v léčbě intersticiálního plicního postižení má svoje úskalí, není v této indikaci paušálně hrazena a její podání musí být v individuálním případě dobře zdůvodněno.

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 grantem MZČR – Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol RVO FN Motol 00064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Plichta J, Kuna P, Panek M. Biologic drugs in the treatment of chronic inflammatory pulmonary diseases: recent developments and future perspectives. *Front Immunol* 2023;14:1207641.
- Karampitsakos T, Vraika A, Bouros D, et al. Biologic Treatments in Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:41.
- Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *J Clin Med* 2023;12(20):6657.
- Mendoza FA, Allawh T, Jimenez SA. Pharmacological treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: an updated review and current approach to patient care. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41(8):1704-1712.
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, Martinez FJ, Goldin J, Siegel J, Denton CP. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open-Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(6):674-684.
- Kamenova A, Tzouvelekis A, Margaritopoulos GA. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1155771.
- Xu L, Wang F, Luo F. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:1019915.
- Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. *Chest* 2023;163(6):1476-1491.
- Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;58(6):2004079.
- Vorselaars ADM, Culver DA. Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28(5):461-467.
- Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev* 2021;30(160):200363.
- Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2020;383(17):1635-1644.
- Bonella F, Manali ED, Papiris SA. Will inhalational GM-CSF replace whole lung lavage as a treatment for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis? Many pole positions, not yet the final winner. *Eur Respir J* 2024;63:2301982
- Asano K, Suzuki Y, Tanaka J, et al. Treatments of refractory eosinophilic lung diseases with biologics. *Allergol Int* 2023;72(1):31-40.

Je fibromyalgie neurologické onemocnění?

Štefan Alušík

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

V článku autor referuje o novinkách u fibromyalgie jak z hlediska patofyziologie a diagnostiky, tak z hlediska hodnocení klinické manifestace i léčby. Za největší změnu lze pokládat současnou interpretaci patofyziologických mechanismů v mozku (nociplastická bolest), které jsou příčinou klinické manifestace příznaků, zejména rozsáhlých bolestí svalů a vazů. V klinické diagnostice bylo největší změnou opuštění vyšetřování tzv. citlivých bodů a použití novějších diagnostických kritérií. V medikamentózní léčbě se věnujeme zejména použití pregabalínu, duloxetinu a milnacipranu, jejich optimálnímu dávkování a nežádoucím účinkům. Mnoho významných odborníků se domnívá, že fibromyalgie patří do rukou neurologů, a to nejen mechanismem vzniku, ale i používanými léky.

Klíčová slova: fibromyalgie, nociplastická bolest, pregabalin, duloxetin, milnacipran.

Is fibromyalgia a neurological disorder?

The article discusses new developments in fibromyalgia disease in terms of diagnosis, evaluation of clinical manifestation and treatment. The most important change is the elucidation of the pathophysiological mechanisms in the brain (nociplastic pain) that underlie the clinical manifestation of the symptoms, especially the widespread muscle and ligament pain. In clinical diagnosis, the biggest change has been the abandonment of the investigation of the so-called tender points and the use of newer diagnostic criteria. In drug therapy, we are particularly concerned with the use of pregabalin, duloxetine and milnacipran, their optimal dosage and side effects. Many eminent experts believe that the disease belongs in the hands of neurologists, not only in terms of the mechanism of origin, but also in terms of the treatment used, neurologists are best qualified to do so.

Key words: fibromyalgia, nociplastic pain, pregabalin, duloxetine, milnacipran.

Fibromyalgie je onemocnění spojené s kontroverzními otázkami, které se týkají její povahy, definice, patogeneze, diagnózy i léčby (1, 2). O pacienty s tímto onemocněním pečují celá řada různých odborníků (revmatologové, praktičtí lékaři, neurologové, psychiatři, rehabilitační pracovníci, specialisté na léčbu bolesti atd.) a většina oborů má své doporučené postupy a nemoc popisují ze svého pohledu. Onemocnění je charakterizované v klinickém obraze zejména bolestí a ztuhlostí svalů a vazů, chronickou únavou, poruchou spánku a řadou dalších potíží. Podle doporučených postupů revmatologů z roku 1990 byla fibromyalgie uznána jako samostatná klinická jednotka (oficiálně podle WHO od roku 1994). I v této klasifikaci však používá WHO termín „porucha“ (disorder), používaný u psychiatrických onemocnění, místo obvyklých termínů „nemoc“ a „onemocnění“ (disease a illness).

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-10) měla kód (M79.7). Přesto však velká část autorů nadále používala termín fibromyalgia

syndrom. V nejnovějším vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) fibromyalgie již nemá samostatný kód, což vyvolalo pobouření u klinických pracovníků, zejména revmatologů. Místo toho je zařazena jako „diagnóza třetího stupně“ do skupiny MG 30.01 – chronická rozšířená bolest, která je podskupinou chronické primární bolesti, tj. z klinického pohledu již ani ne syndrom, ale symptom. Kromě toho byla nemoc vyřazena ze skupiny „Nemoci muskuloskeletálního systému a pojivových tkání“, čímž již by neměla patřit do kompetence revmatologů. Právě ti však mají u nás s onemocněním největší zkušenosti. Naopak odborníci na bolest si tuto novou klasifikaci pochvalují, že „zohledňuje pohled na bolest jako na samostatný zdravotní stav i jako na příznak, který je sekundárním projevem základního onemocnění“.

Název fibromyalgia se používá až od roku 1976. Do té doby se používal termín fibrositida, který navrhl William Govers již v roce 1904 (3). Odborníci pokládají za správnější až použití termínu fibrositida

Grahamem (4) v roce 1953 pro bolestivý syndrom s nepřítomností jiného specifického organického onemocnění, což lépe vystihuje charakteristiku fibromyalgie. Na detaily o historických podrobnostech a významných milnících odkazujeme na práci Inaniciho a kol. (5).

Epidemiologie

Odhadovaná prevalence onemocnění v populaci je 2–3 % a zvyšuje se s věkem. Pro porovnání – nejčastější zánětlivé revmatické onemocnění – revmatoidní artritida – má prevalenci od 0,24 do 1 %. Fibromyalgie postihuje častěji ženy a poměr ženy/muži je kolem 7 : 1. Ve Francii byla prevalence onemocnění 1,4 % a 1,6 % (6, 7), v Německu 3,2 % a 2,1 % (8, 9) a ve Španělsku 2,4 % (10). Celková odhadovaná prevalence fibromyalgie v pěti evropských zemích byla 4,7 a 2,9 % (11). Prevalence onemocnění v USA se pohybovala nejčastěji kolem 2 %, v jedné práci byla prevalence dokonce jen 1,75 % (12).

Patofyziologie

Patofyziologie fibromyalgie je složitá a multifaktoriální a je předmětem náročných diskuzí (13, 14). Vzhledem k tomu, že fibromyalgie je onemocnění definované výhradně příznaky, přetrvávají dodnes pochybnosti, zda se jedná o skutečný klinický stav. Jedním z nejdůležitějších důkazů svědčících ve prospěch její identity jako nemoci byly snímky mozku (funkční MRI), které ukazovaly nejen zvýšenou neuronální excitaci a zesílení signálů bolesti (15), ale i strukturální změny v mozku v oblastech regulujících bolest (16). Současná převládající teorie považuje fibromyalgii za syndrom centrální senzitivizace definovaný jako zesílení nervové signalizace v centrálním nervovém systému, které vyvolává přecitlivělost na bolest (17). Skupina odborníků Mezinárodní asociace pro studium bolesti nedávno navrhla „nociplastickou bolest“ jako třetí mechanismus generující bolest (jiný než nociceptivní nebo neuropatická bolest), který vysvětluje patogenezi fibromyalgie a podobných onemocnění. Koncept nociplastické bolesti má za cíl mechanisticky vysvětlit centrální senzitivizaci. Mezi odborníky to vyvolalo bouřlivou diskuzi. Odpůrci argumentovali, že paradigma centralizované nociplastické bolesti nebere v úvahu kumulativní důkazy, které naznačují, že fibromyalgie je syndrom neuropatické bolesti vyvolané stresem (18). Jiní zase obhajovali nový název (19) a další naopak pokládali třetí mechanismus za zbytečný (20, 21). Faktem je, že v současné době je fibromyalgie považována za poruchu regulace bolesti, která je částečně způsobena zvýšenou generalizovanou citlivostí na bolest, jež vzniká patologickým zpracováním nociceptivních podnětů (22). Podílí se na tom centrální a periferní senzitivizace nociceptivních systémů a dysfunkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Výzkumníci v této problematice upřednostňují spíše termín „centrální zesílení sensorických vstupů“ než centrální senzitivizace. Populárně se to připodobňuje alergické reakci, kdy imunitní systém také zesíleně reaguje na nějaký alergen. V současnosti neexistuje žádný laboratorní marker, který by odlišil nociplastickou bolest od jiných typů bolestí. Zajímavý je i názor, že termín tzv. „long COVID“ by měl být nahrazen názvem „fibromyalgia-like“ postkovidový syndrom (23).

Klinické projevy

Mezi nejčastější projevy fibromyalgie patří zejména chronická bolest svalů a vazů, ztuhlost, únava, poruchy spánku a poškození kognitivních funkcí. Bolest je popisována jako tupá, která trvá minimálně 3 měsíce. Bolest u fibromyalgie je rozsáhlá, to znamená, že se musí vyskytovat na obou stranách těla, a to nad i pod pasem.

Pocit únavy je velmi častý, pacient ho má často už od rána po probuzení. I když spí zdánlivě dostatečně dlouhou dobu, spánek je často přerušován např. bolestí nebo i jinými poruchami, jako jsou např. spánková apnoe nebo syndrom neklidných nohou. Někteří pacienti popisují únavu až jako pocit naprostého vyčerpání.

Mohou se vyskytovat i poruchy kognitivních funkcí (paměť, pozornost, prostorová orientace, myšlení, řeč atd.). Obvykle se označuje jako „fibro fog“ – fibromlha. U pacientů s fibromyalgií se častěji vyskytují bolesti hlavy, syndrom dráždivého tračníku, deprese, závratě, nemotornost a další. Pacienti s fibromyalgií jsou obzvláště náchylní k sebevraždám, což je důvodem k preventivnímu vyšetření jejich duševního zdraví (24).

Přesto, že v klinickém obrazu dominují bolesti ve svalech, šlachách a vazech, v těchto strukturách nebyly prokázány žádné známky zánětu ani jiné patologie. Naopak, u pacientů s fibromyalgií byly prokázány změny (redukce) v šedé hmotě mozku (25). Z klinického hlediska průběh nemoci není progresivní.

Diagnostika

V současnosti nemáme žádný specifický test pro toto onemocnění. V roce 1990 vypracovala Americká revmatologická společnost diagnostická kritéria založená na vyšetřování 19 tzv. citlivých bodů (tlak 4 kg/cm²) (26), od r. 2016 byl jejich počet snížen na 15. Ukázalo se, že toto vyšetření je z diagnostického hlediska nepřínosné. Každý lékař vyšetřuje pacienta jinou silou, kromě toho pacient s fibromyalgií jeden den může mít body citlivé a druhý už ne apod. Dřívější kritéria, která kladla důraz na citlivé body, také nebrala v úvahu další chronické příznaky, které se u mnoha pacientů s fibromyalgií objevují, včetně potíží se spánkem, únavu, pocit, že ráno po spánku nejsou svěží, i kognitivních problémů, jako je „fibromlha“. V diagnostice se v současnosti nejvíce používají doporučené postupy Americké revmatologické společnosti z roku 2016 (Tab. 1) (27). Přítomnost tzv. chronické difúzní bolesti je klíčová pro stanovení diagnózy u pacientů se suspektní fibromyalgií. Podrobnosti o vyšetřovaných oblastech uvádí tabulka 2 (28).

Diferenciálně diagnosticky zvažujeme zejména hypothyreózu, zánětlivé myopatie, hypofosfatemické stavy, obrovskobuněčnou arteritidu s klinickými projevy revmatické polymyalgie a onkologická onemocnění.

U pacientů nad 50 let bychom měli být s diagnózou fibromyalgie opatrní a neměla by být uváděna jako vysvětlení nejasné teploty, úbytku hmotnosti nebo jiných projevů či laboratorních abnormalit (29–31).

Nemedikamentózní léčba

Součástí léčebného plánu je široké spektrum nemedikamentózních aktivit, jako je poučení pacienta, cvičení (joga, tai-chi atd.), akupunktura, spektrum fyzikálních metod, dostatek spánku, psychická hygiena a další.

Tab. 1. Diagnostická kritéria revidovaná Americkou revmatologickou společností v roce 2016 (27)

Kritéria
Pacient splňuje modifikovaná kritéria fibromyalgie z roku 2016, pokud jsou splněny následující tři podmínky: 1. Rozšířený index bolesti (Widespread pain index – WPI) ≥ 7 a skóre na stupnici závažnosti symptomů (SSS) ≥ 5 , nebo WPI 4 ~ 6 a skóre na stupnici SSS ≥ 9 . 2. Musí být přítomna generalizovaná bolest, definovaná jako bolest v nejméně čtyřech z pěti oblastí. Z definice generalizované bolesti jsou vyloučeny bolesti čelistí, hrudníku a břicha. 3. Příznaky jsou celkově přítomny po dobu nejméně 3 měsíců. 4. Diagnóza fibromyalgie je platná bez ohledu na jiné diagnózy. Diagnóza fibromyalgie nevyklučuje přítomnost jiných klinicky významných onemocnění.
Vyšetření: 1. WPI: zaznamenejte počet oblastí, ve kterých měl pacient v uplynulém týdnu bolesti. V kolika oblastech měl pacient bolesti? Skóre se bude pohybovat mezi 0 a 19. Levá horní oblast (oblast 1): čelist, levý ramenní pletenec, levá horní část paže, levá dolní část paže. Pravá horní oblast (oblast 2): čelist, pravý ramenní pletenec, pravá horní část paže, pravá dolní část paže. Levá dolní oblast (oblast 3): kyčel (hýždě, trochanter), levá horní končetina, levá dolní končetina. Pravá dolní oblast (oblast 4): kyčel (hýždě, trochanter), pravá horní končetina, pravá dolní končetina. Axiální oblast (oblast 5): krk, horní část zad, dolní část zad, hrudník, břicho.
2. Skóre SSS Únava, probouzení bez odpočinku, kognitivní příznaky. U každého ze tří výše uvedených příznaků uveďte stupeň závažnosti za poslední týden pomocí následující stupnice: 0 = žádné problémy, 1 = slabé nebo mírné problémy, obecně mírné nebo občasně; 2 = středně závažné, značné problémy, často přítomné a/nebo na střední úrovni; 3 = závažné: vsudypřítomné, trvalé, život narušující problémy. Skóre SSS je součet skóre závažnosti tří příznaků (únava, probouzení se bez odpočinku a kognitivní příznaky) (0 ~ 9) plus součet (0 ~ 3) počtu následujících příznaků, které pacienta obtěžovaly, a které se vyskytly během předchozích 6 měsíců: 1. Bolesti hlavy (0 ~ 1) 2. Bolesti nebo křeče v podbřišku (0 ~ 1) 3. Deprese (0 ~ 1) Konečné skóre závažnosti příznaků se pohybuje v rozmezí 0 až 12. Škála závažnosti fibromyalgie je součtem WPI a SSS.

Tab. 2. Vyšetřované oblasti pro stanovení WPI. Upraveno podle (28)

Oblast 1: Levá horní oblast	Oblast 2: Pravá horní oblast	Oblast 3: Levá dolní oblast
čelist vlevo* rameno vlevo horní část paže dolní část paže	čelist vpravo* rameno vpravo horní část paže dolní část paže	pánev (hýždě, trochanter) vlevo horní část dolní končetiny předkolení
Oblast 4: Pravá dolní oblast	Oblast 5: Axiální oblast	
pánev (hýždě, trochanter), vpravo horní část dolní končetiny předkolení	krk horní část zad dolní část zad hrudník* břicho*	

* označená oblast není zahrnuta v definici generalizované bolesti

Medikamentózní léčba

Ze starších přípravků uvedeme tricyklická antidepresiva, která zlepšovala spánek a zmírňovala bolest. Jejich nevýhodou byly nežádoucí účinky, které při zvyšování dávek obvykle vedly k přerušení léčby. V současnosti jsou pro léčbu fibromyalgie schváleny americkou FDA (ale ne EMA) tři přípravky: pregabalin, duloxetin a milnacipran. I když uvedené léky lze použít v prvním sledu a do jisté míry potlačí symptomatiku projevů fibromyalgie, působí však necíleně, t.j. neovlivňují cílené patofyziologické pochody (32).

Pregabalin (gabapentinoid) byl schválen americkou FDA v roce 2004. Mechanismus účinku pregabalínu není přesně znám, předpokládá se, že se váže na kalciové kanály neuronů v CNS a ovlivňuje jejich činnost. Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně po intervalu 3–7 dní, v případě potřeby po dalších 7 dnech zvýšena až na maximální dávku 600 mg denně. Z nežádoucích účinků se popisují poruchy zraku, diplopie, neostře vidění, poruchy paměti, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, dezorientace, sebepoškozování. V práci Miglioraniho (33) dávka pregabalínu 450 mg/d nejvíce redukovala

projevy fibromyalgie, dávka 600 mg/d zabezpečovala nejlepší kvalitu spánku a dávka 300 mg/d měla nejmenší nežádoucí účinky.

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho doporučená dávka je 60 mg/den. V porovnání s placebem vykazoval duloxetin vždy terapeutický efekt bez ohledu na podanou dávku (34). Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících. Pokud je efekt nedostatečný, je málo pravděpodobné, že selepší dalším užíváním a zvažujeme alternativní léčbu. Nejčastější nežádoucí účinky duloxetinu jsou obstipace, sucho v ústech, nechutenství, nauzea, zvýšené pocení, ospalost. Duloxetin se pokládá za nejbezpečnější přípravek z používaných léčiv u fibromyalgie.

Milnacipran má schopnost blokovat zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu jak v malých, tak vysokých dávkách. Počáteční dávka je 12,5 mg/d, během týdne se navýší na dávku 50 mg 2x denně. Milnacipran zlepšuje bolest a únavu až u 70 % pacientů, na druhé straně může zhoršit kvalitu spánku nebo vyvolat depresi (35). Z nežádoucích účinků se vyskytuje nauzea, bolest hlavy, obstipace, sucho v ústech.

V současnosti probíhají klinické studie s naltrexonem (opioidní antagonist) v nízkých dávkách (2,5–4,5 mg) a s kanabinoidy. Slibné jsou i dosavadní výsledky zkoušení mirogabalinu (nový gabapentinoid),

lacosamidu (antiepileptikum) a tropisetronu (antagonista 5-HT₃ receptoru serotoninu, antiemetikum). V běžné praxi se často používá široké spektrum dalších léčiv ze skupiny antidepresiv, analgetik, kanabinoidů až po opioidy (tramadol), jedná se však o léčbu „off-label“.

Závěr

Fibromyalgie nadále zůstává diagnostickým i terapeutickým oříškem. Ani mezi experty není na onemocnění shoda a ti často zastávají přímo protichůdné názory, včetně toho, že fibromyalgie neexistuje. Realita je však odlišná, konfrontace s pacientem s tímto onemocněním v ambulancích není vzácná. Fibromyalgie se dnes pokládá za neuro-

logické onemocnění a v jeho léčbě se používají léky, se kterými jsou neurologové lépe obeznámeni než revmatologové. Je proto logické, že by pacienti s tímto onemocněním patřili spíše do péče neurologů nebo algeziologů. Tomu nahrává i fakt, že podle poslední klasifikace nemocí (MKN-11) fibromyalgie již nepatří mezi revmatické choroby. Již před 16 lety prohlásil známý americký internista profesor Griffing, že péče o pacienty s fibromyalgií patří neurologům, protože fibromyalgie je neurologické onemocnění (36). Od té doby se v problematice péče o pacienty u nás ani ve světě nic nezměnilo. Doufám, že nepotrvá dalších 16 let, než se pacienti s fibromyalgií dostanou ke specialistům, ke kterým patří.

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

- Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(5):115-127.
- Varrassi G, Rekasina M, Perrot S, et al. Is Fibromyalgia a Fashionable Diagnosis or a Medical Mystery? *Cureus.* 2023;15(9):e44852.
- Gowers WR: Lumbago: its lessons and analogues. *BMJ* 1904, i:117-121.
- Graham W. The fibrositis syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1953;3(8):33-4.
- Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):369-78.
- Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, et al. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009;76(2):184-187.
- Perrot S, Vicaud E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:224.
- Häuser W, Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P, et al. Prevalence and overlap of somatic symptom disorder, bodily distress syndrome and fibromyalgia syndrome in the German general population: A cross sectional study. *J Psychosom Res.* 2020;133:110111.
- Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):777-85.
- Mas A, Carmona L, Valverde M, et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4):519-526.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:448-453.
- Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138024.
- Nijs J, George SZ, Clauw DJ et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine, *The Lancet Rheumatology.* 2021;3(5):e383-e392.
- Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Braz J Phys Ther.* 2023;27(3):100518.
- Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia - A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun.* 2019;75:72-83.
- Mosch B, Hagen A, Herpertz S, Diers M. Brain morphometric changes in fibromyalgia and the impact of psychometric and clinical factors: a volumetric and diffusion-tensor imaging study. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):81.
- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891.
- Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):422-425.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016;157(7):1382-1386.
- Martínez-Lavín M. Centralized nociceptive pain causing fibromyalgia: an emperor with no cloths? *Clin Rheumatol.* 2022;41(12):3915-3917.
- Martínez-Lavín M. Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):783-787.
- Buldýs K, Górnicki T, Kalka D, et al. What Do We Know about Nociceptive Pain? *Healthcare (Basel).* 2023;11(12):1794.
- Mariette X. Long COVID: a new word for naming fibromyalgia? *Ann Rheum Dis.* 2024; 2;83(1):12-14.
- Adawi M, Chen W, Bragazzi NL, et al. Suicidal Behavior in Fibromyalgia Patients: Rates and Determinants of Suicide Ideation, Risk, Suicide, and Suicidal Attempts-A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Over 390,000 Fibromyalgia Patients. *Front Psychiatry.* 2021;12:629417.
- Pomares FB, Funck T, Feier NA, et al. Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging. *J Neurosci.* 2017;37(5):1090-1101.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-29.
- Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. [Updated 2023 Nov 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>
- Goldenberg DL. Diagnosing Fibromyalgia as a Disease, an Illness, a State, or a Trait? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(3):334-336.
- Kang J, Choi S, Park D, Lee S. Disentangling Diagnosis and Management of Fibromyalgia. *J Rheum Dis.* 2022;29(1):4-13.
- Winslow BT, Vandal C, Dang L. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2023;107(2):137-144.
- Alorfi NM. Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of phase IV clinical trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:1017129.
- Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, et al. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):12148.
- Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):504.
- Gupta H, Girma B, Jenkins JS, et al. Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia. *Health Psychol Res.* 2021;9(1):25532.
- Griffing GT. Fibromyalgia is not a rheumatologic disease anymore. *Medscape J Med.* 2008; 25;10(2):47.

Za profesorom MUDr. Zoltánom Mikešom, DrSc.

Profesor MUDr. Zoltán Mikeš, DrSc. nás navždy opustil vo veku nedožitých 84 rokov dňa 9. februára 2024.

Profesor Mikeš sa narodil 20. septembra 1940 v Budapešti. Lekársku fakultu UK absolvoval v rokoch 1957–1963 a štúdium ukončil s vyznamenaním. Je symptomatické, že svoju prvú cenu získal celkom mladý, ako víťaz celoštátneho československého kola ŠVOČ, a prvé vyznamenanie ako 23-ročný pri promócií na LFUK. Avšak už počas štúdia medicíny dobrovoľne pomáhal na internej klinike u profesora Jána Gvozdjáka. Ten si vysoko cenil jeho korektnú prácu a skromné vystupovanie a prijal si, aby po promócií pokračoval ako lekár v jeho kolektíve. Žiaľ, vtedajšia doba bola iná: umiestenkový systém vtedajšej vládnej moci ho poslal do Lučenca. Na internom oddelení v Lučenci pracoval v rokoch 1963–1965, keď nastupuje ako asistent na Fyziatrickú kliniku LFUK. Mal 4 atestácie: internú medicínu I a II v rokoch 1967 a 1971, fyziatriu, balneológiu a liečebnú rehabilitáciu v r. 1976 a geriatriciu v r. 1991.

V rokoch 1963–1991, teda vyše 20 rokov pracoval pod vedením profesora Hensela a profesora Kolesára na Klinike fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, neskôr transformovanej na Fyziatricko-geriatrickú a následne II. internú kliniku Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. A na jej pôde Výskumného ústavu humánnej bioklimatológie pracoval taktiež vyše 20 rokov (1970–1991) ako vedúci jeho kardiocirkulačného oddelenia. Po roku 1990 bol krátko prednostom II. internej kliniky a neskôr dlhé roky viedol I. kliniku geriatricie na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave.

V roku 1972 obhájil kandidátsku prácu na tému „Spirometrické sledovanie rehabilitácie po infarktových stavov, v roku 1990 obhájil doktorát vied na tému „Telesná záťaž v prevencii a rehabilitácii ischemickej choroby srdca“. Habilitoval v roku 1982 na tému „Dlhodobé sledovanie pacientov po infarkte myokardu“ a profesorom vnútorného lekárstva sa stal v roku 1991. Na lekárskej fakulte bol v rokoch 1994–1997 prodekanom pre vedu, výskum a zahraničné styky. Bol dlho-ročným členom Vedeckých rád Ministerstva zdravotníctva a Lekárskej fakulty, predsedom komisie pre udeľovanie vedeckých hodností PhD. aj DrSc., čestným členom viacerých odborných spoločností a členom grantových komisií, ako aj členom redakčných rád odborných časopisov doma i v zahraničí. Bol predsedom a neskôr čestným predsedom odborných spoločností v rámci SLS. Zastupoval Slovensko v Medzinárodnej pracovnej skupine pre kardiovaskulárnu rehabilitáciu v rokoch 1978–1989 a od roku 1999 ako expert v Európskej únii pre hodnotenie kardiologického výskumu u starších osôb ako aj v European Heart Net. Bol členom Credential Committee, Board of Directors v rokoch 1992–2000 a napokon sa stal aj prezidentom „Heart Friends Around The World“ v rokoch 2000–2004.

Osobnosť profesora Mikeša je nezmazateľne spojená so Slovenskou kardiologickou spoločnosťou. Bol členom výboru kardiologickej spoločnosti, pracoval ako predseda niekoľkých pracovných skupín: preventívnej kardiológie, kardiovaskulárnej rehabilitácie, neinvazívnej

kardiológie. Stál v roku 1991 pri vzniku oficiálneho časopisu Slovenskej kardiologickej spoločnosti – „Neinvazívna kardiológia“, dnes „Cardiology Letters“, a významne prispieval svojimi článkami ako člen redakčnej rady.

K hlavným odborným oblastiam práce profesora Mikeša patrili preventívna kardiológia a kardiovaskulárna rehabilitácia. Jeho tri desaťročia trvajúce dlhodobé sledovanie pacientov po prekonanom infarkte myokardu bolo výnimočné z vedeckej stránky a výsledky boli vysoko cenené v európskom kontexte. Vypracoval metódu ambulantnej rehabilitácie pacientov po infarkte myokardu, rizikovú stratifikáciu a faktory dlhodobej prognózy v priebehu rehabilitácie. Tieto výsledky kardiovaskulárnej rehabilitácie pacientov po prekonanom infarkte myokardu mali svoj odraz v neskôr publikovaných odporúčaniach nielen na našom kontinente, ale aj v zámorí. Bol jedným zo zakladateľov metódy záťažových testov a spiroergometrie v Československu, pričom bol aj autorom základnej učebnice „Ergometria v klinickej praxi“. V oblasti neinvazívnej kardiológie bol autorom celkom prvej práce z Holterovskej elektrokardiografie v Československu. Článok bol publikovaný v Časopise lekárov českých. Zásadnú úlohu zohral profesor Mikeš v oblasti epidemiológie a prevencii ischemickej choroby srdca a kardiológie v staršom veku.

Výsledky jeho prác a ohlasy boli citované v karentovaných časopisoch v počte tisícov.

Vychoval celý rad lekárov, docentov i profesorov v odboroch interná medicína, fyziatria, balneológia, liečebná rehabilitácia, gerontológia a geriatricia. Aj po odchode do dôchodku sa aktívne podieľal na výchove mladých internistov členstvom v atestačných komisiách i predatestačných kurzoch.

Zoli Mikeš patril ku vzdelancom, ktorí dnes už žiaľ vymierajú. Mal výnimočne široký kultúrny rozhľad, umelecké cítenie, obdivuhodnú vzdelanosť v umení i mimoriadne jazykové schopnosti. Pri tom všet-



kom vynikala jeho slušnosť, mravnosť a vnútorná integrita, ktorým sa nesprenveril ani v časoch totality. A tieto postoje a vlastnosti ovplyvnili celé generácie slovenských internistov.

Profesor Mikeš bol za jeho mnohostrannú angažovanosť odmenený viacerými oceneniami. Z nich spomenieme iba niektoré. Hynkova medaila, Jeseniova cena SAV, Dérerova cena, Reimanova cena, Zlatá medajla UK, LFUK, SLS, Strieborná medajla J. E. Purkyně, Medaila Československých štátnych kúpeľov (1981), Spoločnosti pre psychosomapatológiu (1985), Thomasa Jordanusa z Klausenburgu, Prezídia 10. kongresu elektrokardiografie (1983), ako aj viaceré ceny za najlepšie publikácie v rokoch 1983, 1988, 1995 a ceny odborných spoločností Slovenskej fyziatrickej spoločnosti, Slovenskej gerontologickej a geriatrickej spoločnosti ako i mnohé ďalšie ocenenia.

V profesorovi Mikešovi sme stratili veľkú osobnosť ako človeka, lekára, pedagóga, vedca, organizátora, demokrata, veľkorysého spolupra-

covníka a dobrého priateľa. Úprimne Ti ďakujeme za všetko. Tvoja práca a život ostávajú pre nás vzácnou inšpiráciou: odpočívaj v pokoji Zolli!

Profesor Mikeš zostáva pre nás všetkých významnou osobnosťou, ktorá vyše polstoročie formovala našu lekársku pospolitosť. Česť jeho pamiatke!

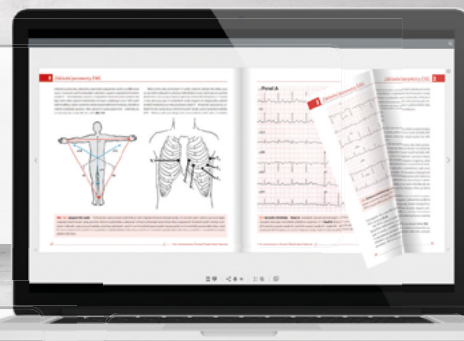
*Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD, MPH
dekan LFUK v Bratislave
prednosta V. internej kliniky LFUK a UNB
v Bratislave*

*Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
V. interná klinika LFUK a UNB v Bratislave*

*Doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc.
prednosta 1. kliniky geriatrickej LFUK a UNB v Bratislave*

Vyberte si publikace z různých oblastí medicíny v našem e-shopu

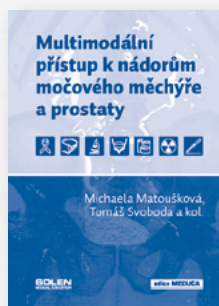
Prolistujte si ukázky z knih →



Knihy oceňované odbornými společnostmi

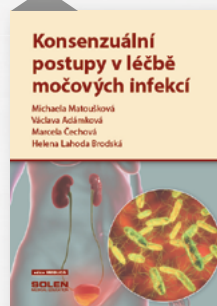


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“.

Cena České urologické společnosti ČLS JEP za rok 2022



Publikace ke stažení zdarma

E-verze časopisů za zvýhodněnou cenu



Zemřel doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

V těchto dnech jsme se s hlubokým zármutkem rozloučili s dlouholetým přítelem, skvělým kolegou a hlavně skromným vědcem a visionářem doc. Tomášem Károu.

Tomáš Kára se narodil 15. října 1967 v Brně. Vystudoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity, kde se zasloužil o rozvoj Spolku mediců LF MU jako jeden z jeho prezidentů. Od roku 1996 pracoval ve Fakultní nemocnici u svaté Anny. V roce 1996 založil laboratoř pro výzkum řízení krevního oběhu. Cílem laboratoře byl výzkum vlivu autonomního nervového systému v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění a výzkum nových možností diagnostiky a léčby KV onemocnění. Do činnosti laboratoře se významným způsobem zapojil Ústav přístrojové techniky Akademie věd Brno. V roce 1997 MUDr. Kára získal 1. místo na dnech mladých kardiologů a získal Young Investigator Travel Grand Award of: The American Society of Hypertension, The European Society of Cardiology a The European Society of Hypertension. Začíná také spolupráce s prestižními klinikami v Londýně a Ženevě s možností vyšetřovat autonomní nervový systém pomocí mikroneurografie. Založil poradnu pro synkopální stavy, kde se věnoval patofyziologii neurokardiální synkopy. V roce 1999 je hlavním cílem laboratoře výzkum plicní a mozkové regulace. V roce 2000 stál v čele týmu odborníků, který získal mezinárodní vědecké ocenění Severoamerické společnosti pro kardiostimulaci a elektrofyziologii za popis mozkové poruchy



řízení krevního oběhu, cenu NASPE Young Investigator Award-Clinical Research. Práci pak obhájil před odbornou porotou ve Washingtonu, kde jej oslovili vědci z Mayo Clinic, kam vzápětí nastoupil jako odborný asistent kliniky kardiovaskulárních onemocnění. V rámci laboratoře bylo vyvinuto 6 prototypů spirometrů ANNA a vlastní software ScopeWin ANS. Zařízení bylo v roce 2001 po souhlasu nemocnice instalováno v Rochesteru. Docent Kára vytvořil multidisciplinární tým, který disponoval vybavením a znalostmi pro výzkum, diagnostiku a léčbu poruch autonomního nervového systému a přidružených KV onemocnění srovnatelný s předními zahraničními pracovišti. V roce 2002 vydává publikaci Klinická patofyziologie hypertenze. V roce 2007 ve věku 39 let habilitoval v USA a ve stejném roce obdržel prestižní ocenění Mayo Clinic Outstanding Research Award. V letech 2004–2012 pomohl zajistit stáž na Mayo Clinic pro více než stovku českých, nejen brněnských lékařů. Podílel se na vývoji nového typu srdečního stimulátoru a dalších dvou technologií pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění. V období pandemie vyvíjel nové metody, které významně zlepšily úspěšnost léčby pacientů se středně těžkou a těžkou pneumonií způsobenou onemocněním covid-19. Je autorem mnoha odborných statí. Dne 30. ledna 2024 obdržel Cenu města Brna za rok 2023 v kategorii lékařské vědy a farmacie z rukou primátorky města Markéty Vaňkové. Docent Kára úžasně bojoval s osudem, s nemocí a stále aktivně spolupracoval s Mayo Clinic a ještě v loňském roce měl výrazný podíl na překladu knihy „Jak žít déle a cítit se mladší“, kterou s kardiologickým týmem věnoval svým pacientům. Měl ještě mnoho plánů, jak zlepšit především prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Docent Kára zemřel po dlouhodobém boji s rakovinou v úterý 26. března 2024, bylo mu 56 let. Byl dlouholetým lékařem I. interní kardiologické kliniky FNUSA a LF MU, poté působil v brněnské Nemocnici Milosrdných bratří. Na Lékařské fakultě MU působil do roku 2014 jako externí vyučující pro I. interní kardiologickou kliniku FNUSA. Jeho největší zásluha byla ve vybudování Mezinárodního centra klinického výzkumu ve fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Toto centrum zahrnuje kardiologickou a neurologickou výzkumnou aktivitu, vedle klinické léčebně preventivní péče taky výuku studentů lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Jeho koníčkem bylo veslování, kterému se věnoval i závodně (získal několik titulů, bronzovou medaili z akademického mistrovství světa, 5. místo na Světové universiádě v Buffalu, v roce 1988 absolvoval kvalifikaci na olympijské hry v Soulu, z finančních důvodů nakonec jejich osmiveslice nemohla na OH startovat).

Budiž nám jeho odkaz motivací jak pro každodenní medicínskou práci, tak i pro úsilí o další rozvoj brněnské a české kardiologie, stejně jako inspirací pro výzkumnou i pedagogickou činnost.

V posledních dvou letech jsme každé pondělí, pokud mu to nemoc dovolila, chodili a diskutovali v lesích okolo Bílovců nad. Svit., kde to tolik miloval. A tak budeme vzpomínat na léta, která jsme spolu měli možnost prožít. Bylo to poučné, krásné a bohužel krátké.

Mirek Souček a Jiří Vítovec

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz