

Vnitřní lékařství

6

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: REVMATOLOGIE

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních revmatických chorob – praktické využití

Časná diagnostika revmatoidní artritidy: Klíč k úspěšné terapii

Revmatoidní artritida jako interní choroba

Kardiovaskulární rizika systémové léčby glukokortikoidy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Zánět a kardiovaskulární kontinuum

Nové postupy v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie

Fixní kombinace amlodipinu a bisoprololu

Indikace, specifika a úhrada glukózových senzorů
pro pacienty s diabetem 2. typu

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Semaglutid v různých indikacích

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

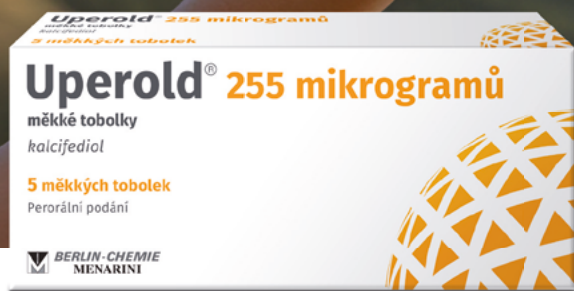
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,4}



1 JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹

**RYCHLEJŠÍ
EFEKT²**

**ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}**

**PREDIKOVATELNÉ
VÝSLEDKY³**

Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další indukory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčičku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: **1.** Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. **2.** Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36(10):1967-1978. **3.** Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients.* 2022;14(9):1943. **4.** Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Novinka

Hlavní téma – revmatologie

Milé kolegyně a kolegové,
toto číslo časopisu Vnitřní lékařství Vám přináší, mimo jiný zajímavý obsah, čtyři příspěvky věnované revmatologii. Snažili jsme se přinést na stránky časopisu témata, která korespondují s problematikou, se kterou se internisté často setkávají.

Autoprotilátky hrají velmi důležitou roli v diagnostice revmatických autoimunitních chorob. Jsou popsány stovky autoprotilátek, které se asociují s řadou stavů. Některé jsou využívány pro stanovení diagnózy, jiné pomáhají v monitoraci léčebné odpovědi či predikují prognózu vývoje nemoci či její orgánové manifestace. Přehledný článek věnuje pozornost jejich interpretaci u vybraných revmatologických nemocí, kterými jsou především systémové choroby pojiva (systémový lupus, systémová sklerodermie, idiopatické zánětlivé myopatie, Sjögrenův syndrom a revmatoidní artritida) a ANCA asociované vaskulitidy. Autor tohoto sdělení, MUDr. M. Žurek, Ph.D., upozorňuje také na častou falešnou pozitivitu těchto laboratorních nálezů a na potřebu korelace případné positivity s klinickým nálezem. Věřím, že přehled různých typů autoprotilátek a jejich významu usnadní orientaci v této komplikované oblasti.

Základem úspěšné terapie revmatoidní artritidy je včasné rozpoznání choroby umožňující léčebnou intervenci v rané fázi vývoje nemoci, kdy je pravděpodobnost navození remise největší. Této oblasti se věnuje MUDr. A. Lukáč. Jedná se o velmi aktuální téma. Článek navrhuje možná řešení dlouhých objednacích termínů k revmatologickému vyšetření

vytvořením sítě ambulancí časné revmatoidní artritidy, určitého síta, které by v případě vyšší pravděpodobnosti zánětlivého onemocnění kloubů poskytl adekvátní vyšetření včas.

Revmatoidní artritida je komplexní systémové onemocnění, které postihuje řadu tkání. Bylo by velkým zjednodušením omezit se pouze na pohybový aparát a kloubní systém. Na tento fakt upozorňuje MUDr. M. Skácelová, Ph.D., v příspěvku věnovaném revmatoidní artritidě jako interní chorobě. Jedná se nejen o extraartikulární manifestace nemoci, ale také o komorbidity, jakou jsou kardiovaskulární choroby, nádory, infekce, osteoporóza, deprese či složitá problematika plicního postižení.

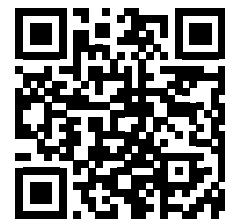
Ve čtvrtém sdělení pak MUDr. J. Vymětal, Ph.D., věnuje pozornost často používaným glukokortikoidům a zamýšlí se nad problémy v oblasti kardiovaskulárního systému, které jsou spojeny s dlouhodobou expozicí těmto přípravkům. Nežádoucí účinky glukokortikoidů jsou důvodem snahy o minimalizaci jejich použití pomocí nových léčebných přípravků – biologik či jiných typů cílené terapie u revmatoidní artritidy, systémového lupusu či ANCA asociovaných vaskulitid.

Doufám, že se Vám výběr těchto revmatologických témat bude líbit a že z něj načerpáte užité informace pro svoji klinickou praxi.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

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

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvitrnilekarstvi.cz

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



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – revmatologie

Main topic – rheumatology

Pavel Horák - - - - - 339

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních revmatických chorob – praktické využití

Autoantibodies in the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases – practical use

Martin Žurek - - - - - 344

Časná diagnostika revmatoidní artritidy: Klíč k úspěšné terapii

Early diagnosis of rheumatoid arthritis: The key to successful therapy

Adam Lukáč - - - - - 352

Revmatoidní artritida jako interní choroba

Rheumatoid arthritis as an internal disease

Martina Skácelová, Pavel Horák - - - - - 358

Kardiovaskulární rizika systémové léčby glukokortikoidy

Cardiovascular risks of systemic corticosteroid therapy

Jiří Vymětal, Pavel Horák - - - - - 366

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Záněť a kardiovaskulární kontinuum

Inflammation and the cardiovascular continuum

Peter Wohlfahrt - - - - - 370

Nové postupy v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie

New approaches in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

Miloš Kubánek - - - - - 376

Fixní kombinace amlodipinu a bisoprololu

Fixed combination of amlodipine and bisoprolol

Jaroslav Brotánek - - - - - 384

Indikace, specifika a úhrada glukózových senzorů pro pacienty s diabetem 2. typu

Indications, specifics and reimbursement of glucose sensors in type 2 diabetes patients

Kateřina Štechová - - - - - 390



Mikrovaskulární komplikace diabetu – jejich prevence a léčba

Microvascular complications of diabetes – their prevention and treatment

Martina Lášticová



Primární a sekundární prevence cévních mozkových příhod a arteriální hypertenze

Primary and secondary prevention of stroke and arterial hypertension

Jiří Widimský

Mavacamten prokázal ve 30. týdnu léčby zlepšení pacientů s obstrukční HCM ve fyzické kapacitě, LVOT obstrukci, NYHA funkční klasifikaci a dalších klíčových aspektech jejich zdravotního stavu

- ▶ normalizuje kontraktilitu
- ▶ snižuje dynamickou obstrukci LVOT
- ▶ zlepšuje plnicí tlaky srdce

Výsledky této klinické studie jasně prokázaly benefit první farmakologické léčby zaměřené na inhibici srdečního myosinu u pacientů se symptomatickou obstrukční HCM

HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LVOT – výtokový trakt levé komory; NYHA – New York Heart Association.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky.

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Příměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolka s náležitou silou dávky. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušení léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 07/2024.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku CAMZYOS. 2. Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, a kol. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Semaglutid v různých indikacích

Semaglutide in different indications

Lubica Cibičková

399

INFORMACE / INFORMATION

**Národní program snížení příjmu soli v ČR v letech 2023–2030 – „30% do roku 2030“**

National salt reduction program in the Czech Republic for 2023–2030 – "30% by 2030"

Jan Václavík, Richard Česka, Michal Vrablík, Jan Piňha a Petr Ošťádal za výbory

České internistické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro aterosklerózu

a České kardiologické společnosti

ZE SPOLEČNOSTI / FROM THE SOCIETY

**Z čeho jsme se učili internu?**

What did we learn internal medicine from?

Jan Petrášek

DOPIS REDAKCI / LETTER TO THE EDITORS

**Dopis redakci**

Letter to the editors

Milan Kvapil

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

@SolenMedicalEducation

**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



Tolvecamo[®]

telmisartanum/amlodipinum/hydrochlorothiazidum

Tablety

80 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/25 mg

NOVINKA



Chybějící dílek v léčbě hypertenze s telmisartanem.

První a jediná fixní trojkombinace v 1 tabletě s účinnými látkami:
telmisartan, amlodipin a hydrochlorothiazid v ČR.¹

TOLVECAMO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg, tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje: 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 25 mg hydrochlorothiazidu. **Indikace:** Přípravek Tolvecamo je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a hydrochlorothiazidu u dvojkombinací a monokomponentní formulace amlodipinu podávanými souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v kombinaci, ale u oddělených tabletách. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně dané síly. Tento léčivý přípravek není vhodný pro počáteční léčbu. Před přechodem na přípravek Tolvecamo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách všech tří antihypertenziv používaných ve stejnou dobu. Dávka má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 40/5/12,5 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Perorální podání s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů. 2. a 3. trimestr těhotenství. Cholelitiáza a obstrukce žlučových cest. Těžká porucha funkce jater nebo ledvin (CrCl <30 ml/min), refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie. Těžká hypotenze, šok (včetně kardiogenního). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Obstrukce výtokové části levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně). Souběžné užití s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek Tolvecamo má být podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U těchto pacientů může dojít k azotémii. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení soli, průjmů nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáním přípravku. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvecamo se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi, případně úpravu dávky inzulínu nebo antidiabetik; může dojít k manifestaci latentního diabetu. Ve vhodných intervalech mají být prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu II jsou zřejmě méně účinné ve snižování krevního tlaku u černošské populace. Nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses a byly hlášeny případy fotosenzitizující reakci. Léky ze sulfonamidů nebo derivátů sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušení užívání léků. Pacienti mají být poučeni o riziku nemelanomových kožních nádorů a mají dostat doporučení ohledně omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové kožní léze, a o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. **Interakce:** Lithium, diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolol, sodná sůl penicilínu G, kyselina salicylová a její deriváty, inhibitory ACE, přípravky nebo náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin, heparin sodný, digitalisové glykosidy, antiarytmika, thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vincamin i.v., perorální antidiabetika a inzulín, cholestyramin a kolestipolové pryskyřice, NSA, vazopresory, tubokurarin, unkosurické léky, soli kalcia, betablokátory a diazoxid, anticholinergní látky (např. atropin, biperiden), amantadin, cyklofosfamid, methotrexat, alkohol, barbituráty, narkotika, antidepresiva, inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy, verapamil, diltiazem), rifampicin, tiazalka tečkováná, grapefruit nebo grapefruitová šťáva, dantrolen, takrolimus, simvastatin. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, mohou se objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypomagnezemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, porucha zraku, včetně diplopie, palpitace, nával horka, dyspnoe, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev, otok kotníků, svalové křeče, edém, únava, astenie. **Balení:** 28 tablet **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchování.

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

Datum registrace: 30. 1. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 80 mg/5 mg/12,5 mg: 58/559/22-C; 80 mg/10 mg/12,5 mg: 58/560/22-C; 80 mg/10 mg/25 mg: 58/561/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepletřizitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz.

Literatura: 1. www.sukl.cz

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

Sil. Med. 9/2024, Czech Republic, 20241-J-A4-52



Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních revmatických chorob – praktické využití

Martin Žurek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická

Autoimunitní revmatická onemocnění jsou rozmanitou skupinou stavů, které se mohou projevovat tvorbou autoprotilátek, funkčními poruchami imunity a systémovými projevy. Diagnostika může být obtížná kvůli mnoha nespecifickým projevům. Klíčovým testem, který v praxi využíváme, je stanovení orgánově nespecifických autoprotilátek. Autoprotilátky vyskytující se u osob se systémovými revmatickými chorobami mohou sloužit nejen jako markery pro klasifikaci, diagnózu a prognózu onemocnění, ale také při hodnocení aktivity onemocnění a při rozhodování o léčebném postupu. Autoprotilátky také často hrají přímou úlohu v patogenezi jednotlivých onemocnění.

Klíčová slova: revmatická autoimunitní onemocnění, orgánově nespecifické autoprotilátky, antinukleární protilátky, revmatoidní faktor, protilátky proti citrulinovaným peptidům, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů.

Autoantibodies in the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases – practical use

Autoimmune rheumatic diseases represent a diverse group of conditions that may manifest with the production of autoantibodies, immune dysfunction, and systemic symptoms. Diagnosis can be challenging due to many nonspecific manifestations. A key test used in practice is the detection of organ-nonspecific autoantibodies. Autoantibodies present in individuals with systemic rheumatic diseases can serve not only as markers for classification, diagnosis, and prognosis but also in assessing disease activity and guiding treatment decisions. Autoantibodies often also play a direct role in the pathogenesis of individual diseases.

Key words: autoimmune rheumatic diseases, organ-nonspecific autoantibodies, antinuclear antibodies, rheumatoid factor, antibodies against citrullinated peptides, antibodies against neutrophil cytoplasm.

Úvod

Revmatická onemocnění zahrnují široké spektrum poruch, které sahají od lokálních až po komplexní systémová onemocnění postihující klouby, pojivové tkáně, ale i ostatní orgánové systémy. Klasifikace a diagnostika systémových autoimunitních onemocnění je často založena na souboru kritérií složených z klinického obrazu, výsledků laboratorních, zobrazovacích a histopatologických vyšetření, která jsou typická pro příslušná onemocnění. Autoimunita hraje významnou roli v patogenezi mnoha revmatických onemocnění, stanovení autoprotilátek je využíváno v diagnostice, při hodnocení aktivity onemocnění, při stanovení prognózy nebo při rozhodování o strategii vedení terapie. V rámci rozvahy, kdy je indikované jejich vyšetření, je třeba brát do úvahy skutečnost, že autoprotilátky v nízkých titrech mohou být nalezeny

zejména ve vyšším věku u jinak zdravých osob a tyto nálezy při absenci typických klinických příznaků onemocnění nemají klinický význam. Obecně platí, že čím vyšší je titer stanovených protilátek, tím pravděpodobnější je diagnóza asociovaného revmatického onemocnění. Nález samotných autoprotilátek nemusí vždy znamenat diagnózu, proto je potřeba tato vyšetření používat ideálně v případech, kdy existuje klinické podezření na revmatická onemocnění, např. Raynaudův fenomén, kožní projevy vaskulitického typu, sicca syndrom oční a/nebo ústní, uveitida, fotosenzitivita, nevysvětlitelné myalgie, artralgie nebo známky rychle progredující poruchy ledvin, plicní alveolární hemoragie apod.

Interpretace vyšetření autoprotilátek by měla být prováděna s vědomím toho, že negativní výsledky testů nejsou vždy schopny vyloučit onemocnění a falešně pozitivní výsledky jsou spojeny s indikací dalších

zbytečných testů a s rizikem nesprávně indikované léčby. Paušální používání těchto laboratorních vyšetření u osob s nespécifickými příznaky k potvrzení nebo vyloučení revmatického onemocnění není doporučeno. Lékaři by si měli být vědomi těchto úskalí, aby ordinovali vyšetření s rozvahou a správně interpretovali výsledky.

Antinukleární protilátky

Antinukleární protilátky (ANA = antinuclear antibodies) nejsou jedinou protilátkou, ale skupinou autoprotilátek, které jsou namířeny proti součástem buněčného jádra, jako je jedno-nebo dvouřetězcová deoxyribonukleová kyselina (dsDNA), histony, centromery, proteiny v komplexu s ribonukleovou kyselinou (RNA) a enzymy, jako je topoisomerasa.

Vyšetření antinukleárních protilátek je běžně požadováno k vyloučení onemocnění pojivové tkáně, např. systémového lupus erythematoses (SLE). Při interpretaci výsledků těchto vyšetření je potřeba vzít v úvahu následující fakta. Antinukleární protilátky se mohou vyskytnout i u jiných onemocnění než u systémového lupusu, patří mezi ně další autoimunitní onemocnění, revmatoidní artritida, primární Sjögrenův syndrom (SjS), systémová skleróza (SSc), autoimunitní tyreoiditida a myasthenia gravis. Antinukleární protilátky se mohou objevit při infekci organismy, které sdílejí epitop s autoantigeny (molekulární mimikry), při nádorových onemocněních, při užívání léků: hydralazinu, prokainamidu, minocyclinu apod. Antinukleární protilátky může produkovat imunitní systém zdravých jedinců, aby odstranil zbytky jader buněk, kterým podlely apoptóze. Při rozhodování o testování pacienta na ANA je třeba vzít v úvahu důležitá omezení. Nepřímý imunofluorescenční test ANA je při ředění 1 : 160 pozitivní u 5 % dospělé populace. Test ANA měl mít tento stupeň citlivosti, aby byl užitečný v diagnostice pacientů se SLE. Skutečnost, že prevalence onemocnění spojených s ANA v běžné populaci je přibližně 1%, a test ANA je pozitivní u 5 % dospělé, vede k výsledku, že při screeningovém použití tohoto vyšetření budou mít čtyři z pěti jedinců falešně pozitivní výsledek. Vzhledem k citlivosti testu ANA na detekci autoprotilátek nelze tento test použít ke screeningu ve zdravé populaci se zaměřením na záchyt jedinců s autoimunitním

onemocněním. Prevalence nálezu ANA ve zdravé populaci se také zvyšuje s věkem a u zdravých žen je pravděpodobnost detekce ANA dvakrát vyšší než u mužů. Pozitivní výsledek je také častější u rodinných příslušníků pacientů s autoimunitním onemocněním pojivové tkáně (1).

Vyšetření na přítomnost antinukleárních protilátek je vysoce citlivé pro diagnózu lupus erythematoses. Při současných laboratorních metodách se citlivost vyšetření antinukleárních protilátek blíží 100 %, a negativní výsledek s vysokou pravděpodobností vylučuje diagnózu SLE, což však neplatí pro nemocné léčené imunosupresivou. Při detekci antinukleárních protilátek se běžně používají dvě metody: nepřímá imunofluorescence a enzymatický imunisorbční test (ELISA). Buněčná linie HEP-2 lidského epidermoidního karcinomu hrtnu se používá jako zdroj antigenu při imunofluorescenčním vyšetření, purifikované jaderné antigeny při metodě ELISA. Metoda nepřímé imunofluorescence

Tab. 1. Klinické asociace autoprotilátek u systémového lupus erythematoses

Protílátka	Odhadovaná prevalence	Klinické asociace
Anti-dsDNA	70%	hladina anti-dsDNA koreluje s aktivitou onemocnění, zejména lupus nefritidou
Anti-histony		podtyp protilátek H2A-H2B léky indukovaný LE podtyp protilátek H1 koreluje s aktivitou onemocnění
Anti-Sm	30%	vysoce specifické, nízká senzitivita korelace s CNS projevem a incidencí lupus nefritidy
Anti-RNP	25%	
Anti-ribosomální P protein	15%	vysoce specifické pro SLE navzdory nízké citlivosti.
Anti-Ro/La	20–30%	kožní forma LE, neonatální lupus
Anti-U1RNP	13%	musuloskeletální a plicní projevy
Anti-fosfolipidy	30%	venózní trombózy a hypertenze
Anti-kardiolipiny	12–30%	trombotické příhody
Anti-β2-glykoprotein	12–30%	trombotické příhody a postižení CNS

Upraveno podle Lou H, Ling GS, Cao X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target. *J Autoimmun.* 2022 Oct;132:102861.

Tab. 2. Klinické asociace autoprotilátek u systémové sklerodermie

Protílátka	Odhadovaná prevalence	Klasifikace	Klinické asociace	Poznámky
Anti-centromery (ACA)	20 až 30%	limitovaná forma	CREST, plicní arteriální hypertenze	kožní změny často zpožděné o mnoho let
Anti-Scl-70 (Topoisomerasa)	15 až 20%	difúzní forma	intersticiální plicní postižení	rychlé ztluštění kůže, časné postižení vnitřních orgánů
Anti-RNA Polymeráza III	~ 20%	difúzní forma	plicní arteriální hypertenze kardiopatie, sklerodermická renální krize	zvýšená úmrtnost
Anti-Th/To	2 až 5%	limitovaná forma	plicní arteriální hypertenze, intersticiální plicní postižení	horší prognóza než ACA
Anti-PM-Scl	2 až 3%	překryv s myozitidou	myozitida (svalová)	dobrá prognóza, dobrá odezva na léčbu
Anti-U3-RNP (Fibrillarin)	~ 4%	difúzní	myozitida, plicní arteriální hypertenze, sklerodermická renální krize, kardiopatie	u mladších pacientů s větším postižením vnitřních orgánů
Anti-U1-RNP	~ 8%	překryv s MCTD	myozitida, ILD, klouby	benigní, často citlivá na steroidy
Anti-U11/U12-RNP	~ 3%	difúzní / limitovaná	intersticiální plicní postižení	těžká plicní fibróza

Upraveno podle Di Maggio G, Confalonieri P, Salton F et al. Biomarkers in Systemic Sclerosis: An Overview. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Sep 25;45(10):7775-7802.

má o něco lepší citlivost (protože Hep2 buňky exprimují širokou škálu antigenů) a je stále považována za zlatý standard, ale vyžaduje dobře vyškolené laboratorní pracovníky, imunisorbční metody na pevné fázi obvykle ELISA jsou jednodušší na provedení. Imunofluorescenční test s použitím buněčného substrátu HEp-2 umožňuje detekovat některé autoprotilátky, které dříve nebyly při použití substrátů tkáně hlodavců snadno rozpoznány. Buňky HEp-2 jsou větší a umožňují podrobnější vizualizaci intracelulárních buněčných struktur vzájemných autoprotilátek, navíc jsou rozpoznány autoprotilátky reagující s cytoplazmou a specifickými cíli objevujícími se v rámci buněčného cyklu včetně mitotického aparátu. Pro zlepšení specifity testování antinukleárních protilátek laboratoře uvádějí titry (nejvyšší ředění testovaného séra, které bylo pozitivní); za významnou se obecně považuje mezní hodnota vyšší než 1 : 80 jako kompromis mezi senzitivitou a specifitou testu. Tzn. nižší titer má vyšší senzitivitu pro záchyt všech nemocných, ale je zatížen velkým počtem falešně pozitivních výsledků, na druhou stranu vyšší titry jsou pro onemocnění více specifické a mají nízký výskyt falešně pozitivních výsledků, ale zase jsou méně citlivé a nezachytí všechny osoby s onemocněním. Pokud je test na antinukleární protilátky požadován jako screeningová metoda v obecné populaci bez rozdílu, je pozitivní prediktivní hodnota pro diagnózu SLE nízká. Vyšetření antinukleárních protilátek by mělo být provedeno pouze v těch případech, kdy je před vyšetřením vysoká pravděpodobnost diagnózy onemocnění pojivové tkáně. U pacientů s klinickými nebo laboratorními projevy zahrnujícími 2 nebo více orgánových systémů je pozitivní prediktivní hodnota mnohem vyšší. Poté, co byla ANA detekována u pacienta s autoimunitním onemocněním, není nutné test opakovat, protože neexistuje žádný důkaz, že změny v titru ANA vyšetřené metodou imunofluorescence slouží jako marker aktivity onemocnění (2).

Tab. 3. Klinické asociace autoprotilátek u idiopatických zánětlivých myopatií

Prottilátky specifické pro myozitidu	Klinické asociace
MI2	DM, mírná myozitida, dobrá odpověď na glukokortikoidy, dobrá prognóza
SRP	PM, nekrotizující myopatie refrakterní k léčbě
TIF1- γ /a (p155/140)	DM spojený s malignitami a rozsáhlým zánětlivým kožním onemocněním
MDA	amyopatická DM (CADM, rychle progredující ILD, těžké kožní projevy: bolestivé papuly na dlaních + kožní ulcerace + alopecie + pneumomediastinum
NXP-2	juvenilní dermatomyozitida, těžké svalové onemocnění a kalcinóza + periferní edém + střešní vaskulopatie
PM-Scl, Ku, U1RNP, U2RNP, U3RNP	syndrom překryvu PM/DM, svalové postižení u SLE a SSC
Ro52	detekována u pacientů s anti-Jo-1, PL-7, PL-12 u pacientů s SLE, SSC, SJS a jinými nemocemi
SAE 1/2	tmavě červená fialová vyrážka + PAH + snížený výskyt ILD
Anti- aminoacyl tRNA syntetázy (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ)	antisynthetázový syndrom – myozitida, ILD, polyartritida, Raynaudův fenomén, ruce mechanika

Upraveno podle Haililu F, Christofer-Stine L. Myositis-specific antibodies: Overview and clinical utilization. Online. Rheumatology and Immunology Research. 2022;3:1,1-10.

Mezinárodní konsenzus hodnocení ANA (ICAP = International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns) při nepřímém imunofluorescenčním testu na buňkách HEp-2 (HEp-2 IFA) se zabývá nomenklaturou a klasifikací nejrozšířenějších a nejrelevantnějších vzorů HEp-2 IFA. Cílem tohoto konsenzu je harmonizace nomenklatury označení každého vzoru HEp-2 IFA, z tohoto důvodu byl každému vzoru přidělen alfanumerický kód (AC-#). Nález imunofluorescence na buňkách HEp-2 se rozděluje do tří hlavních skupin, jaderné, cytoplazmatické a mitotické. Klasifikační systém ICAP je k dispozici na webových stránkách (www.anapatterns.org). Vzorce barvení ANA zahrnující jádro – mohou být homogenní, jaderně skvrnitě, nukleární, nukleární tečkové barvení a vzory jaderného obalu. Vzhledem k tomu, že vzor barvení obvykle neidentifikuje odpovědnou autoprotilátku, je často vyžadováno další testování pomocí testů na pevné fázi obvykle ELISA. Pokud je vyšetření antinukleárních protilátek pozitivní, mělo by následovat vyšetření protilátek proti deoxyribonukleové kyselině (anti-DNA) a vyšetření protilátek zaměřených proti extrahovatelným jaderným antigenům, aby se zjistilo, jaký antigen antinukleární protilátky cílí (3).

Prottilátky u systémového lupus erythematoses

Prottilátky proti dvouvláknové DNA: anti-DNA protilátky jsou imunoglobuliny namířené proti DNA, čisté nebo v komplexu s proteiny, jako jsou histony. Tyto protilátky jsou heterogenní skupinou imunoglobulinů, které mají různé specifity a jsou klasifikovány jako anti-ssDNA (jednovláknová DNA) a anti-dsDNA (dvouvláknová DNA). Anti-ssDNA protilátky jsou identifikovány častěji, avšak vzhledem ke své nízké specificitě mají velmi malý klinický význam. Při podezření na SLE s pozitivním

Tab. 4. Onemocnění spojená s nálezem revmatoidního faktoru

Onemocnění spojené s nálezem revmatoidního faktoru	
Stav	Frekvence
Revmatoidní artritida	70%
Jiné autoimunitní revmatické stavy	
Primární Sjögrenův syndrom	75%–95%
Systémový lupus erythematoses	15%–35%
Systémová skleróza	20%–35%
Systémová vaskulitida	5%–20%
Infekce ^a	
Infekční endokarditida	40%
Syfilis	8%–37%
Hepatitida B	25%
Hepatitida C	76%
HIV infekce	10%–20%
Tuberkulóza	15%
Jiné nemoci	
Cirhóza jater	25%
Smíšená kryoglobulinemie	100%
Primární biliární cirhóza	45%–70%
Zdraví lidé ^b	5%–25%

Poznámky: a) Revmatoidní faktor u infekčních nemocí je produkován B buňkami, pravděpodobně k odstranění imunitních komplexů. Obvykle jsou přechodné a neškodné.

b) Frekvence stoupá s věkem (5% ve věku 50 let, stoupající na 10% až 25% ve věku 70 let).

Upraveno podle Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. Dis Markers 2013; 35(6):727-734.

výsledkem ANA je indikováno doplnění vyšetření protilátek anti-dsDNA, které mohou být přítomny až u dvou třetin pacientů (60–83 %) se SLE (4). Existuje dobře známá souvislost mezi přítomností vysokého titru anti-dsDNA protilátek a aktivní glomerulonefritidou, zejména při současném přítomném snížení složek C3, C4 komplementu. Existují také důkazy o ukládání imunokomplexů obsahujících dsDNA v glomerulech pacientů s aktivní lupusovou nefritidou. Na druhou stranu neexistuje důkaz, že negativní sérologie předpovídá úspěšné ukončení léčby u pacientů se SLE (s nefritidou nebo bez ní) v klinické remisi, stejně tak nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly optimální délku léčby a možnou strategii snižování dávek podávaných medikamentů (5).

Extrahovatelné jaderné antigeny (ENA) se tak nazývají proto, že je původně bylo možné izolovat z rozpustné solné frakce narušených buněk. Jsou to proteinové antigeny v komplexu s RNA a některými enzymy v jádře. Patří mezi ně Ro, La, Sm, Jo-1, RNP a Scl-70 a jsou pojmenovány podle pacienta, u kterého byly poprvé objeveny (Robert, Lavine, Smith a John), antigeny, na který jsou zaměřeny (ribonukleoprotein neboli RNP), a onemocnění, se kterým jsou spojeny (anti-Scl-70 neboli anti-topoizomeráza u difuzní kožní sklerodermie). ENA zahrnují velké množství antigenů, ale v běžné praxi se testují se pouze autoprotilátky proti vybraným antigenům. Hlavní význam těchto protilátek spočívá v tom, že je lze využít k rozlišení různých typů systémových autoimunitních onemocnění a v některých případech poskytují informace o prognóze onemocnění. Autoprotilátky anti-Ro nebo SSA (se Sjögrenovým syndromem související antigen A) jsou imunoglobuliny proti proteinům asociovaným s RNA. Protilátky anti-Ro mohou být přítomny u pacientů s řadou autoimunitních onemocnění, včetně Sjögrenova syndromu, systémového lupus erythematos, zánětlivých myopatií, systémové sklerózy, smíšeného onemocnění pojivové tkáně (MCTD) a revmatoidní artritidy, ale i primární biliární cholangitidy (PBC) a intersticiálních plicních onemocnění (ILD). Pokud jsou přítomny u pacientů se SLE, bývají asociovány s kožními projevy subakutního lupusu, sicca syndromu, nefritidy a cytopenií. Nález těchto protilátek je také spojen s neonatálním lupusem, včetně vrozené atrioventrikulární blokady plodu, proto se doporučuje provádět screeningové vyšetření těhotným pacientkám s autoimunitními chorobami. Anti-La nebo SSB (se Sjögrenovým syndromem související antigen B) protilátka je imunoglobulin proti proteinu La, který je součástí Ro/La antigenního komplexu. Tyto protilátky se zřídka vyskytují samostatně, protože ve většině případů jsou spojeny s pozitivitou protilátek anti-Ro. Na rozdíl od protilátek anti-Ro, které mohou být přítomny u řady autoimunitních onemocnění, jsou protilátky anti-La specifické pro diagnózu Sjögrenova syndromu a SLE (6). Anti-Sm protilátka je imunoglobulin namířený proti malým jaderným ribonukleoproteinům (snRNP), pro diagnózu SLE je vysoce specifická, ale vyskytuje se cca u max. 30 % pacientů s tímto onemocněním, takže jejich nepřítomnost diagnózu nevylučuje. Jejich hladina se v průběhu onemocnění obvykle nemění. Byla také zjištěna souvislost mezi přítomností protilátek anti-Sm a neuropsychiatrickým lupusem či vaskulitidou. Ve většině případů jsou tyto protilátky nalézány spolu s protilátkami proti U1 RNP. Protilátky proti U1 RNP jsou přítomny u všech pacientů s smíšeným onemocněním pojiva (MCTD) a jsou rozhodující součástí diagnózy tohoto onemocnění. Přítomnost antihistonových protilátek podporuje diagnózu léky indukovaného SLE, ale u pacientů

léčených infliximabem, etanerceptem se mohou objevit i protilátky proti ds-DNA (7).

Prediktivní význam ANA byl prokázán u pacientů se SLE, jejichž sérum bylo odebráno mnoho let před stanovením diagnózy. Většina pacientů měla až 9 let před rozvojem klinických projevů a diagnózy SLE, alespoň jednu autoprotilátku, zejména ANA a také anti-Ro a anti-La protilátky a antifosfolipidové protilátky. Průměrná doba do stanovení diagnózy u těchto autoprotilátek byla přibližně 3,4 roku, zatímco u protilátek proti ds-DNA 2,2 roku (8). Pozdějšími prediktory onemocnění byly v jiné studii protilátky proti Sm a proti ribonukleoproteinu, jejichž detekce se shodovala s nástupem příznaků a symptomů (9). Dalším zajímavým pozorováním je, že nové typy autoprotilátek se postupně hromadily před stanovením diagnózy a v době diagnózy dosáhly platů. Zatímco ANA, anti-Ro, anti-La protilátky mohou být přítomny i u zdravých osob, protilátky proti dsDNA, anti-Sm a proti jadernému ribonukleoproteinu jsou v běžné populaci velmi vzácné. Pozitivita těchto výše uvedených autoprotilátek by proto měla vést k pečlivému sledování z aspektu možného rozvoje SLE (10). Antifosfolipidové protilátky (aPL) jsou heterogenní skupinou protilátek – imunoglobulinů namířených proti fosfolipidům a proteinům vázajícím fosfolipidy. aPL mohou být přechodné (např. spojené s akutní infekcí) nebo perzistentní (přítomné při dvou nebo více příležitostech s odstupem nejméně 12 týdnů). Mezi běžně testované aPL patří: antikardiolipinové protilátky (ACLA), protilátky proti beta2 glykoproteinu I (anti-beta2GPI), stanovené metodou ELISA, dále lupus antikoagulant (LA), stanovený v testu srážlivosti krve. Diagnóza antifosfolipidového syndromu (APS) je založena na přítomnosti alespoň jednoho klinického projevu (žilní trombóza, arteriální trombóza, komplikace těhotenství jako ztrát plodu v důsledku eklampsie, preeklampsie nebo placentární insuficience) při trvale pozitivních antifosfolipidových protilátkách. Tzn. laboratorní vyšetření musí být pozitivní při dvou různých příležitostech s odstupem nejméně 12 týdnů (11).

Specifické autoprotilátky u systémové sklerodermie (SSc)

Specifické autoprotilátky u systémové sklerodermie (SSc) mají významnou diagnostickou a prognostickou hodnotu. Anticentromerové

Tab. 5. Indikace k vyšetření ANCA protilátek

Klinické indikace pro testování antineutrofilních cytoplazmatických protilátek
Glomerulonefritida
Plicní hemoragie (zejména u plicně-renálního syndromu)
Vícečetné plicní uzlíky
Mononeuritida multiplex nebo nevysvětlená periferní neuropatie
Kožní vaskulitida, zejména se systémovými projevy
Skleritida
Retroorbitální masa
Chronická destruktivní nemoc horních cest dýchacích
Chronická sinusitida nebo otitida
Subglotická tracheální stenóza

Upraveno podle Savage J, Gills D, Benson E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999;111(4):507-513.

protilátky (ACA), protilátky proti topoizomeráze I (Scl-70) a protilátky proti RNA polymeráze III (anti-RNAP III) jsou nejčastějšími ANA specifickými pro SSc. Jejich prevalence se liší podle etnických skupin a metod detekce. Přítomnost těchto protilátek u pacientů s Raynaudovým fenoménem naznačuje vysoké riziko budoucího výskytu SSc. Anticentromerové protilátky (ACA) jsou typické pro syndrom CREST (kalcinóza, Raynaudův fenomén, hypomotilita jícnu, sklerodaktylie a teleangiektázie) varianty limitované formy kožní SSc, u které se vyskytují až u 50 % pacientů. Pacienti s ACA pozitivní SSc mají obvykle lepší prognózu díky absenci postižení vnitřních orgánů, jako je intersticiální plicní postižení (ILD), kardiomyopatie nebo sklerodermická renální krize, s výjimkou plicní arteriální hypertenze (PAH), která se může objevit až v průběhu nemoci (12). Protilátky proti topoizomeráze (anti Scl-70) se vyskytují u 20–30 % pacientů se SSc a jsou obvykle spojeny s difuzní kožní formou SSc a postižením vnitřních orgánů. Přibližně u dvou třetin pacientů se SSc s anti Scl-70 protilátkami je diagnostikována difuzní forma onemocnění, postižení plic typu ILD se vyskytuje až u 70 % z nich. Vzhledem k tomu, že hlavní příčinou úmrtí u SSc je ILD a PAH, jsou anti-Scl70 protilátky markerem špatné prognózy. Mezi další významná orgánová postižení spojená s anti-Scl70 protilátkami patří kardiomyopatie a digitální ulcerace (13). Protilátky proti RNA polymeráze III (anti-RNAP III) jsou detekovány u přibližně 10 % pacientů se SSc, s predilekcí pro mužské pohlaví a afroamerické pacienty. Většina pacientů s pozitivitou anti-RNAP III vykazuje difuzní kožní SSc s rychlou progresí následovanou regresí ztlustění kůže. Pozitivita anti-RNAP III je typicky spojena s vyšším rizikem renální krize, žaludeční antrální vaskulární ektázie (GAVE), naopak závažné postižení plicního intersticia je vzácné (14). Protilátky proti komplexu fibrillarinu s RNA (anti-U3 RNP) jsou spojeny s difuzní kožní formou SSc s různorodým orgánovým postižením, včetně srdečního, renálního, muskuloskeletálního, plicního a gastrointestinálního systému, zejména plicní arteriální hypertenze, což je spojeno se špatnou prognózou (15). Protilátky anti-Th/To se vážou na enzymy zpracovávající RNA a vyskytují se u 1–10 % pacientů se SSc. Jsou spojeny s omezeným kožním postižením, ale mají vysokou frekvenci postižení vnitřních orgánů, jako je ILD, PAH, perikarditida a/nebo renální krize, což je spojeno se špatnou prognózou (16). Protilátky anti-U11/U12 RNP se vyskytují přibližně u 3 % pacientů se SSc a jsou spojeny s těžkou ILD s vysokou mortalitou (17).

Specifické autoprotilátky u idiopatických zánětlivých myopatií

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou systémová autoimunitní onemocnění, která postihují v různém rozsahu příčně pruhované svaly a mohou postihovat i jiné orgány. Existují různé klinické podskupiny myozitid, které se liší jedinečnými klinickými fenotypy a profily autoprotilátek. Heterogenita těchto onemocnění je významná, což ztěžuje jejich diagnostiku a léčbu. Mezi identifikovanými autoprotilátkami u idiopatických myozitid jsou protilátky specifické pro myozitidu (MSA) a protilátky s myozitidami asociované. Z protilátek pro myozitidu specifických je nejčastěji zjišťována podskupina protilátek namířená proti syntetázám aminoacyltransferové RNA (tRNA). Z těchto antisyntetázových protilátek jsou anti-Jo-1 protilátky nejčastější, vyskytují se u 40 % pacientů s progresivní formou myozitidy, s projevy intersticiálního plicního onemocnění

(ILD) - plicní fibrózy, někdy také s Raynaudovým fenoménem, artritidou nebo nálezem tzv. rukou mechanika. Antisyntetázové protilátky jiné než anti-Jo-1 protilátky mohou být spojeny s ILD i bez současných projevů myozitidy (amyopatické formy). ILD spojené s antisyntetázovými protilátkami je často pomalu progredující ve srovnání s rychle progredující ILD spojenou s protilátkami anti-MDA5 (18). Anti-Mi-2 protilátka je cílená proti helikáze, je specifická pro dermatomyozitidu (DM) s typickými kožními projevy (šálový příznak, V-značení), s relativně akutním nástupem choroby a dobrou odpovědí na léčbu. Plicní postižení je u pacientů s těmito protilátkami méně časté, svalové postižení může být závažnější při srovnání s pacienty bez těchto protilátek nebo s pacienty s antisyntetázovým syndromem, riziko přidružených malignit by mohlo být nižší. Hladiny autoprotilátek anti-Mi2 korelují se závažností onemocnění, v klinické remisi mohou vymizet (19). Anti-SRP (Signal recognition particle) protilátky jsou spojeny s těžkými formami myozitid a často s rychlou progresí svalové slabosti, jsou nalezeny přibližně u 5 % pacientů s IZM. Svalové postižení má histologicky charakter nekrotizující myopatie s minimálním zánětem, s velmi vysokou hladinou kreatinkinázy, extramuskulární projevy jsou vzácné. Onemocnění je často refrakterní k terapii (20). Protilátka proti MDA5 (gen 5 asociovaný s melanomovou diferenciací) je asociována s klinicky amyopatickou formou DM s intersticiálním plicním onemocněním, včetně rychle progredujícího fenotypu s vysokou morbiditou a mortalitou. Často bývá přítomna artritida a charakteristický kožní fenotyp: ulcerace nad Gottronovými papulami, bolestivé palmární papuly a makuly, ulcerace v dutině ústní a alopecie (21). Protilátka proti NXP-2 (protein jaderné matrix 2) asociována s juvenilní formou DM s těžkým průběhem onemocnění s kalcinózou. Nález této protilátky u dospělých, zejména mužů, bývá spojen s výrazným svalovým onemocněním, dysfagií, myalgii a kalcinózou u dospělých (22). Protilátka anti-TIF-1gamma (transkripční intermediární faktor 1gamma) je spojena s charakteristickým kožním fenotypem zahrnujícím palmární hyperkeratotické papuly, léze podobné psoriáze a hypopigmentované a teleangiektatické skvrny „červené na bílém“ a také je silně asociována se zvýšeným rizikem vzniku malignity (23). Protilátky proti SAE jsou zaměřeny proti malému modifikačnímu enzymu podobnému ubikvitinu (SAE), jsou asociovány s dysfagií a kožními projevy, které předcházejí rozvoji myopatie, tyto pacienti mohou mít také zvýšené riziko malignity (24). Protilátka proti 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktáze (anti-HMGCR) se vyskytuje u pacientů s imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatií s malým zánětlivým infiltrátem podobně jako u pacientů s protilátkou anti-SRP. Anti-HMGCR protilátka je také spojena s užíváním statinů, ačkoli až 50 % pacientů s touto protilátkou je statinově naivních. Autoprotilátky asociované s myozitidou jsou autoprotilátky, které se vyskytují u pacientů s jinými systémovými revmatickými onemocněními a mohou být přítomny u pacientů s myozitidou (25).

Autoprotilátky u revmatoidní artritidy

Revmatoidní faktor

Revmatoidní faktor (RF) je autoprotilátka namířená proti Fc-oblasti vlastního imunoglobulinu G (IgG). Nejčastěji měřenou autoprotilátkou

je izotyp IgM. Komplexy RF aktivují komplement, podporují zánět, a tím vedou k poškození tkání. V kombinaci s protilátkou proti cyklickým citrulinovaným peptidům (ACPA) jsou důležité při laboratorní diagnostice revmatoidní artritidy (RA). RF však může být přítomen i u jiných revmatických onemocnění a dalších stavů, včetně akutních a chronických infekcí a nádorových onemocnění. Pozitivitu RF mohou vykazovat i zdraví jedinci obvykle se vyskytuje v nízkém až středním titru (např. titry 1 : 40 až 1 : 160), proto je nezbytná interpretace tohoto nálezu v klinickém kontextu (1).

Četné studie, prospektivní i retrospektivní, prokázaly, že revmatoidní faktor i protilátky proti citrulinovaným peptidům mohou být přítomny několik let před klinickou diagnózou revmatoidní artritidy. Riziko vzniku revmatoidní artritidy u asymptomatických osob s pozitivitou revmatoidního faktoru však závisí na jeho titru, pozitivní rodinné anamnéze revmatoidní artritidy u příbuzných prvního stupně a současné přítomnosti ACPA protilátek. Absolutní riziko rozvoje revmatoidní artritidy je nicméně stále velmi malé. V každém případě v současné době není k dispozici žádná strategie, která by prokazatelně zabránila rozvoji revmatoidní artritidy, a v preklinické fázi není role choroby modifikující léčby žádná. Vysoké titry RF u pacientů s revmatoidní artritidou byly spojeny s horší prognózou, agresivnější formou onemocnění kloubů, zvýšenou aktivitou onemocnění, sníženými šancemi na remisi, vyšší prevalencí mimokloubních projevů a zvýšenou morbiditou a mortalitou, zejména v kombinaci s pozitivitou ACPA. RF a ACPA mohou také do jisté míry predikovat odpověď na léčbu. Některé studie ukázaly, že u léčených pacientů s konvenčními chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebo biologickými léky, jako je infliximab, etanercept a adalimumab dochází k progresivnímu poklesu titru RF paralelně s poklesem aktivity onemocnění, ale klinická užitečnost RF při monitorování aktivity onemocnění je omezená. Informace týkající se potenciální role RF v predikci odpovědi na inhibitory TNFα je kontroverzní, některé studie naznačují, že přítomnost RF předpovídá sníženou účinnost negativní, dvě další studie ukazují, že pozitivita RF před léčbou je nedostatečná k predikci terapeutické odezvy na podání inhibitorů TNF. Pozitivita RF předpovídá lepší odezvu na podání rituximabu a tocilizumabu, ale ne na podání abataceptu (26).

Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (ACPA)

Protilátky proti citrulinovaným peptidům jsou pro diagnózu revmatoidní artritidy mnohem specifičtější pro revmatoidní artritidu (95 %), protože se u jiných onemocnění vyskytuje jen zřídka, ale jejich senzitivita je podobná jako při vyšetření revmatoidního faktoru (68 %). Pozitivní výsledek by tedy diagnózu revmatoidní artritidy podpořil, ale negativní výsledek ji nevylučuje. ACPA byly zaznamenány i u jiných onemocnění, včetně několika autoimunitních revmatických chorob (např. systémový lupus erythematosus [SLE], psoriatická artritida), tuberkulózy a někdy i chronického plicního onemocnění. Pacienti s časnou RA pozitivní na ACPA mají zvýšené riziko progresivního poškození kloubů, přičemž přítomnost ACPA může předpovídat erozivní onemocnění účinněji než RF. Pozitivní test ACPA predikuje zvýšené riziko radiografické progresy i u pacientů s časnou oligo- nebo polyartritidou, u nichž je vyšetření RF negativní (5). Stran předpovědi léčebné odpovědi pacienti s časnou

revmatoidní artritidou, ACPA pozitivní reagovali lépe na podanou terapii než ACPA negativní, podání rituximabu se zdálo být účinnější u pacientů ACPA pozitivních, velmi vysoké titry ACPA byly spojeny s lepší odpovědí na podání abataceptu. Studie sledující efekt inhibitorů TNF-α podle přítomnosti ACPA nepřinesly jednoznačné výsledky (26).

Protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů

Protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA) jsou protilátky namířené proti cytoplazmatickým složkám neutrofilů. Při vyšetření metodou nepřímé imunofluorescence slouží jako substrát etanolem fixované neutrofilie a mohou být pozorovány dva vzory jednak cytoplazmatické (c)-ANCA (difúzní barvení v cytoplasmě) a zadruhé perinukleární (p)-ANCA (periferní barvení kolem jader). Nepřímá imunofluorescence neposkytuje informaci o přesném cílovém antigenu. Tuto informaci lze získat pomocí antigeně specifických imunoanalýz. Cílovým antigenem pro c-ANCA je obvykle proteináza-3 (PR3), zatímco cílovým antigenem pro p-ANCA může být proteináza-3 (PR3), myeloperoxidáza (MPO), katepsin, lysozym, laktoferin nebo inhibitor baktericidní propustnosti. Anti-PR3 protilátky jsou vysoce specifické pro granulomatozní polyangiitidu (GPA), zatímco anti-MPO je obvykle spojena s mikroskopickou polyangiitidou (MPA) a granulomatozní polyangiitidou s eosinofily (EGPA). Existuje tedy rostoucí tendence ke klasifikaci vaskulitidy asociované s ANCA na vaskulitidy asociované s PR3 nebo MPO spíše než na GPA, MPA, EGPA nebo ANCA renálně limitované vaskulitidy. Pozitivní p-ANCA a atypické p-ANCA se mohou vyskytnout také u léky indukované vaskulitidy, glomerulonefritidy, ulcerózní kolitidy a autoimunitní hepatitidy. Hladiny ANCA obecně neodrážejí aktivitu onemocnění a mohou kolísat. Atypické vzorce ANCA mohou být pozorovány při imunofluorescenčním vyšetření u pacientů s jinými imunitně zprostředkovanými stavy než systémovou vaskulitidou (např. poruchy pojivové tkáně, zánětlivé onemocnění střev a autoimunitní hepatitida). Tyto atypické vzory ANCA mohou být zaměněny se vzory p-ANCA. Vyšetření ELISA na přítomnost protilátek proti MPO nebo PR3 je však negativní (1).

Vyšetření ANCA protilátek je v klinické praxi obvykle využíváno při diagnostice ANCA asociovaných vaskulitid (AAV). Granulomatóza s polyangiitidou – přibližně 90 % pacientů s aktivní generalizovanou GPA je ANCA pozitivních, většina s nálezem protilátek anti-PR3. Malá podskupina pacientů s aktivní, generalizovanou GPA nebo omezenějšími formami onemocnění však ANCA nemá (např. podskupina pacientů s převážně onemocněním horních cest dýchacích a bez postižení ledvin). Nepřítomnost ANCA diagnózu GPA nevylučuje. Mikroskopická polyangiitida – téměř 90 % pacientů s MPA je ANCA pozitivních, většina s nálezem protilátek anti-MPO. Obě onemocnění mohou po dosažení remise vzplanout, u GPA je podstatně větší pravděpodobnost relapsu. Vaskulitida omezená na ledviny – pauciimunitní vaskulitida omezená na ledviny je charakterizována nekrotizující glomerulonefritidou s malým nebo žádným ukládáním imunoreaktantů (imunoglobulinů a složek komplementu). Většina pacientů s renálně limitovanou vaskulitidou je ANCA pozitivní, přičemž 75 až 80 % má MPO-ANCA. ANCA-pozitivní pauciimunitní nekrotizující glomerulonefritida je považována za součást spektra GPA/MPA, protože histopatologické nálezy v ledvinách jsou

neodlišitelné od nálezů glomerulonefritidy u GPA nebo MPA a protože někteří pacienti, u nichž se onemocnění projevuje pouze v ledvinách, nakonec vykazují extrarenální projevy GPA nebo MPA. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Strauss) – přibližně 30–50 % pacientů s EGPA je ANCA pozitivních, přičemž procento je poněkud vyšší u pacientů s aktivním, neléčeným onemocněním. Protilátky proti PR3 i MPO, byly u pacientů s EGPA detekovány s různou frekvencí, nicméně se podstatně častěji vyskytují protilátky proti MPO. Existují klinické rozdíly mezi pacienty s EGPA podle toho zda jsou u nich prokázány ANCA protilátky. ANCA pozitivní pacienti mají častěji glomerulonefritidu, alveolární krvácení a neurologické onemocnění, zatímco ANCA negativní pacienti mají častěji postižení srdce a plic (27).

Revidovaný mezinárodní konsenzus z roku 2017 o testování ANCA u granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy doporučuje dodržovat přísnou strategii indikace k ANCA vyšetření založenou na klinických projevech definovaných v konsenzu z roku 1999 viz. tabulka 5. Tato strategie výrazně snižuje počet žádostí o test ANCA a zlepšuje diagnostickou výkonnost testování ANCA s menším počtem falešně pozitivních výsledků. Nepřímá IF se již nepovažuje za vhodný screeningový test a při diagnostice AAV nepřináší oproti antigeně specifickým testům žádný další přínos, pokud je pravděpodobnost onemocnění před testem vysoká. U pacientů s vysokým stupněm klinického podezření a negativním výsledkem testu ANCA může být užitečné vyšetření jinou metodou, které zvýší senzitivitu. U ANCA negativních pacientů nelze vyloučit diagnózu AAV a u „séronegativních“ pacientů by měla být provedena biopsie postižených orgánů. Ačkoli

ANCA jsou při diagnostice AAV užitečné, diagnóza AAV by měla být založena na klinicko-patologických příznacích (28).

U pacientů s autoimunitními onemocněními jater nebo zánětlivými střevními onemocněními může být testování ANCA opodstatněné u pacientů s podezřením na autoimunitní hepatitidu typu 1, kteří nemají konvenční autoprotilátky, nebo v případech diagnostické nejistoty k rozlišení ulcerózní kolitidy od Crohnovy choroby. V těchto případech by ANCA měly být testovány pomocí nepřímé imunofluorescence, protože cílové antigeny ještě nejsou dobře charakterizovány (29).

Závěr

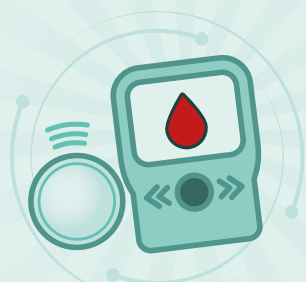
Přítomnost protilátek specifických pro dané onemocnění nebo protilátek asociovaných s daným onemocněním je charakteristickým znakem autoimunitních revmatických onemocnění. Každé revmatické onemocnění vykazuje jedinečný vzorec protilátkových profilů, který poskytuje užitečné informace pro diagnózu, určení klinického fenotypu a prognózu. Vzhledem k tomu, že titry protilátek často korelují s aktivitou nebo relapsem onemocnění, předpokládá se, že se aktivně podílejí na patogenezi onemocnění. Přestože přesná patofyziologická role protilátek specifických pro onemocnění nebo asociovaných s onemocněním zůstává z velké části neznámá, i když v posledním desetiletí bylo v této otázce dosaženo obrovského pokroku. Moderní klasifikace a léčebné přístupy jsou zaměřeny na identifikaci těchto protilátek a jejich klinických projevů, což by v budoucnu mohlo umožnit individualizovaný přístup, který je předpokladem efektivnější léčby.

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 z prostředků MH CZ – DRO (FNOL, 00098892) a IGA_LF_2024_004. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Lee AY, Ang EB. A clinical overview of autoantibodies in general practice rheumatology. *Br J Gen Pract.* 2014;64(626):e599-601.
- Suresh E. Laboratory tests in rheumatology: A rational approach. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(3):198-210.
- Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D et al. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun.* 2022 19;5:100-145.
- Damoiseaux J, van Beers J. Autoantibodies to dsDNA in the diagnosis, classification and follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2023; 21;6:100191.
- Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, Bartoloni-Bocci E, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases - evidence based analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):93-106.
- Decker P, Moulinet T, Pontille F, Cravat M, De Carvalho Bittencourt M, Jaussaud R. An updated review of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies impact in connective tissue diseases clinical management. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103-113.
- Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G Jr, et al. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1217.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 200316;349(16):1526-33.
- Satoh M, Yamagata H, Watanabe F et al. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus.* 1995;4(1):63-5.
- Sirotti S, Generali E, Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Personalized medicine in rheumatology: the paradigm of serum autoantibodies. *Auto Immun Highlights.* 2017 Dec;8(1):10.
- Barbhaiya M, Zuiily S, Naden R et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37635643.
- Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1340-9.
- Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
- Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):407-17.
- Tall F, Dechomet M, Riviere S et al. The Clinical Relevance of Antifibrillar (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):73-79.
- Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F et al. Anti-Th/To are common antinuclear autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2071-5. doi: 10.3899/jrheum.100316. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20682663.
- Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):958-65.
- Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One.* 2013;8(4):e60442.
- Liang L, Zhang YM, Chen H et al. Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis. *Eur J Dermatol.* 2020.
- Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):263-270.
- Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):776-785.

22. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2954-62.
23. Yang H, Peng Q, Yin L et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019;19(1):259.
24. Jia E, Wei J, Geng H, Qiu X et al. Diffuse pruritic erythema as a clinical manifestation in anti-SAE antibody-associated dermatomyositis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2019;38(8):2189-93.
25. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9.
26. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):2.
27. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.
28. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692.
29. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102618.



3. kongres diabetologie pro praxi

30. 1. 2025
CENTRAL PARK FLORA,
OLOMOUC

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- Diabetes a novinky ve farmakoterapii**
Odborný garant:
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- Diabetes a neurologické komplikace**
Odborný garant:
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
- Diabetes a těhotenství**
Odborný garant:
MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.
- Diabetes v kazuistikách**
Odborná garantka:
doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 2024: **700 Kč**
- při registraci do 24. 1. 2025: **900 Kč**
- při registraci od 25. 1. 2025: **1 100 Kč**
- 40% sleva** pro lékaře do 35 let
- 20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2025**



MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc
- Krapkova 439/34, Olomouc

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., v odborné spolupráci se III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrino-logickou FN Olomouc
- Markéta Slezáková
slezakova@solen.cz
+420 721 135 146

Časná diagnostika revmatoidní artritidy: Klíč k úspěšné terapii

Adam Lukáč

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Časná diagnostika revmatoidní artritidy (RA) je klíčovým faktorem pro úspěšnou léčbu a zlepšení prognózy pacientů. Tento článek poskytuje přehled diagnostického postupu RA pro lékaře prvního kontaktu a internisty, pojednává rovněž o úskalích spojených s časnou diagnostikou. Dále se zaměřuje na výhody časného nasazení léčby, včetně zpomalení progresu onemocnění a zlepšení kvality života pacientů. V závěru jsou zmíněna doporučení pro klinickou praxi, zdůrazňující důležitost včasného rozpoznání a intervence u pacientů s RA. Tento článek vyzdvihuje nutnost proaktivního přístupu lékařů k časně diagnostice RA a podporuje další výzkum v oblasti prevence, diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Porozumění diagnostickým postupům a výhodám časně léčby RA může přispět ke zlepšení klinické praxe a výsledků u pacientů s touto nemocí.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, časná diagnostika, zahájení léčby RA, „okno příležitostí“, ambulance časně artritidy.

Early diagnosis of rheumatoid arthritis: The key to successful therapy

Early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) is a key factor for successful treatment and improving patient prognosis. This article provides an overview of the diagnostic approach for RA. It also discusses the challenges associated with early diagnosis. Furthermore, it focuses on the benefits of early treatment initiation, including reducing disease progression and improving patients' quality of life. In conclusion, recommendations for clinical practice are provided, emphasizing the importance of timely recognition and intervention in patients with RA. This article highlights the necessity of a proactive approach by physicians to early RA diagnosis and supports further research in the diagnosis and treatment of this condition. Understanding diagnostic procedures and the benefits of early RA treatment can contribute to improving clinical practice and outcomes for patients with this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, early diagnosis, initiation of RA treatment, „window of opportunity“, early arthritis clinic.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické, autoimunitní, zánětlivé onemocnění, které se manifestuje zejména v oblasti synoviální výstelky kloubů šlach a tíhových váčků (1). Prevalence RA v evropské populaci je přibližně 0,5 %, postihuje 2× až 3× častěji ženy než muže (2). V minulosti RA často vedla k významnému funkčnímu omezení a k trvalé invalidizaci pacientů. Využíváním nových léků a léčebných strategií se trvalému funkčnímu omezení u mnohých pacientů daří zcela zabránit.

Etiopatogeneze revmatoidní artritidy není dosud zcela objasněná. Uvažuje se o kombinaci vlivů genetických, epigenetických a environmentálních. Z environmentálních rizikových faktorů máme jasné důkazy o negativním vlivu kouření na riziko vzniku RA a uvažuje se o vlivu

parodontitidy a změn slizničního mikrobiomu na zvýšené riziko vzniku RA (3). Zásadní roli v rozvoji RA hrají autoprotiilátky namířené proti auto-antigenům, a to zejména revmatoidní faktor – RF (autoprotiilátka namířená proti Fc fragmentu imunoglobulinů třídy IgG) a protilátky proti citrulinovaným proteinům, zkráceně ACPA (z anglického anti-citrullinated protein antibodies).

Přítomnost specifických autoprotiilátek předchází rozvoji klinických potíží pacienta. Toto období je popisováno jako preklinická RA neboli pre-RA. Pacienti, kteří mají v krvi detekovatelné pouze ACPA bez přítomnosti RF, obvykle rozvinou klinické známky RA do 5 až 10 let, naproti tomu pacienti s přítomností ACPA i RF a s elevací CRP rozvinou příznaky RA během několika měsíců (4). Chronický zánět synoviální tkáně vede

k jejímu zbytnění a k tvorbě agresivního, zánětlivého pseudotumoru synovie neboli revmatického pannu, který se podílí na destrukci tkáně kloubu a periartikulárních struktur. Důsledkem je vznik periartikulárních kostních erozí, deformit až ankylozy postižených kloubů (5).

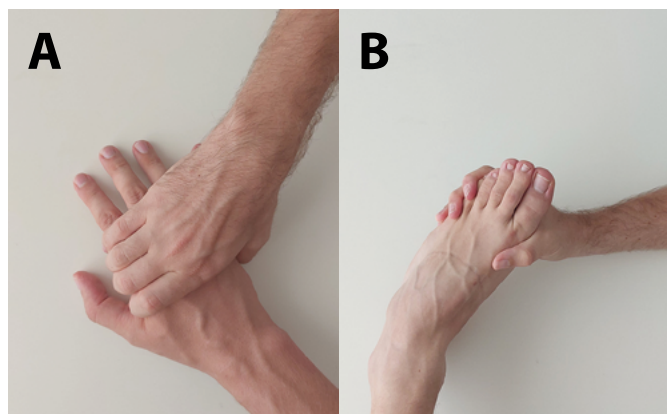
Pokud není RA včas a adekvátně léčena, může docházet k rozvoji závažných mimokloubních manifestací onemocnění. Častá je tvorba podkožních uzlů, které se tvoří v mechanicky namáhaných oblastech, například v oblasti loktů. Mnohem závažnějším projevem je revmatická vaskulitida. Jedná se o nekrotizující zánětlivé postižení malých a středních cév zahrnující cévy kožní a drobné cévy vyživující periferní nervy – vasa nervorum. Dalším z důsledků systémového zánětu je zvýšené kardiovaskulární riziko, které je více ovlivněno samotnou aktivitou nemoci než přítomností tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Méně častou, ale rovněž závažnou extraartikulární manifestací RA je intersticiální plicní onemocnění, jehož diagnostika a léčba vyžaduje komplexní interdisciplinární přístup (6).

K zabránění rozvoje trvalého kloubního poškození a závažných komplikací RA je klíčové včasné zahájení účinné léčby. Časové období, kdy lze adekvátně terapeuticky zasáhnout a minimalizovat tak potenciálně nepříznivé důsledky onemocnění pro pacienta, označujeme jako tzv. okno příležitosti. Podle původního konceptu se jednalo o období trvající přibližně dva roky od nástupu projevů RA. Novější definice předpokládá existenci terapeutického okna v časně fázi rozvoje RA, ve které by bylo možné efektivněji ovlivnit a případně až zastavit rozvíjející se zánětlivý imunopatologický proces, zabránit rozvoji RA nebo alespoň efektivněji předcházet nepříznivým důsledkům onemocnění (7). Podrobně se budeme problematikou časně terapie a okna příležitosti zabývat v dalším textu.

Včasná diagnostika revmatoidní artritidy

Diagnóza RA by měla být stanovena po pečlivém klinickém vyšetření revmatologem. Dle aktuálních doporučení EULAR (Evropská aliance revmatologických asociací) pro management časně artritidy by vyšetření pacienta revmatologem mělo proběhnout do 6 týdnů od vzniku projevů artritidy (8). Mezi projevy artritidy (zánětu kloubu) patří zejména kloubní bolest, palpační bolestivost, otok a proteplení kloubu a ranní ztuhlost kloubu, která trvá více než 30 minut. Maximum potíží

Obr. 1. A – test příčného stisku ruky. B – test příčného stisku nohy. Screeningové testy k odhalení možného zánětlivého postižení metakarpofalangeálních a metatarsofalangeálních kloubů. Zdroj: archiv autora.



pacient referuje po inaktivitě, tedy obvykle v ranních hodinách. U RA obvykle nepozorujeme zarudnutí kloubů ani horečku – tyto příznaky by měly vést k okamžité indikaci akutního chirurgického nebo ortopedického vyšetření k vyloučení septické artritidy. Časná RA má většinou tzv. aditivní průběh a typicky se manifestuje postupně se rozvíjející polyartritidou (artritida 5 a více kloubů), která postihuje zejména drobné klouby rukou a nohou. Ve velmi časných stádiích RA lze pozorovat zánětlivé postižení pouze jedno nebo několika kloubů, případně pouze zánětlivé postižení šlach – tenosynovitidu. Na ruce jsou nejčastěji postiženy metakarpofalangeální klouby, proximální interfalangeální klouby prstů a klouby zápěstí. Naopak postižení metakarpofalangeálních kloubů je vzácné u osteoartrózy. Navrhovaným screeningovým testem pro odhalení zánětlivého postižení metakarpofalangeálních kloubů je test příčného stisku ruky (Obr. 1).

Při RA se pouze vzácně setkáváme s postižením distálních interfalangeálních kloubů rukou, které lze častěji očekávat u osteoartrózy nebo u jiného zánětlivého revmatického onemocnění, jako je psoriatická artritida. Z velkých kloubů bývají artritidou nejčastěji postiženy hlezenní klouby, kolena, lokty nebo ramena (5).

Stanovení definitivní diagnózy RA by mělo být v rukou specialistů revmatologů, kteří tak činí na základě pečlivého klinického zhodnocení a výsledků pomocných laboratorních a zobrazovacích vyšetření. K časně diagnostice onemocnění mohou pomoci klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2010. Primárně byla vyvinuta pro identifikaci homogenních populací pacientů s RA pro potřeby výzkumu. Vstupním kritériem pro další hodnocení je přítomnost alespoň jednoho klinicky oteklého kloubu a vyloučení jiných příčin artritidy, např. dny, psoriatické artritidy nebo systémového lupusu erythematoses. Přítomnost artritidy

Tab. 1. Klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2010 (9)

Kategorie	Kritéria	Bodování
A. Postižení kloubů	1 velký kloub	0
	2–10 velkých kloubů	1
	1–3 malé klouby (s nebo bez postižení velkých kloubů)	2
	4–10 malých kloubů (s nebo bez postižení velkých kloubů)	3
	> 10 kloubů (alespoň jeden malý kloub)	5
B. Sérologie	Negativní RF a negativní ACPA	0
	Nízkopozitivní RF nebo nízkopozitivní ACPA	2
	Vysokopozitivní RF nebo vysokopozitivní ACPA	3
C. Reaktanty akutní fáze	Normální CRP a normální ESR	0
	Abnormální CRP nebo abnormální ESR	1
D. Trvání příznaků	< 6 týdnů	0
	≥ 6 týdnů	1

Vysvětlivky: **Cílová populace:** Patří sem pacienti s alespoň jedním kloubem s jasnou klinickou synovitiidou (otokem), která není lépe vysvětlitelná jiným onemocněním (např. lupus, psoriatická artritida, dna).

Vyšetřované klouby:

Velké klouby: ramena, lokty, kyčle, kolena, kotníky.

Malé klouby: metakarpofalangeální klouby, proximální interfalangeální klouby, druhé až páté metatarsofalangeální klouby, interfalangeální klouby palce, zápěstí.

Vyloučené klouby: distální interfalangeální klouby, první karpometakarpální klouby, první metatarsofalangeální klouby.

Vysokopozitivní RF nebo vysokopozitivní ACPA: ≥3 násobek normy.

přispívá do celkového skóre až 5 body v závislosti na počtu a velikosti postižených kloubů. Zvýšení hladiny RF anebo ACPA je hodnoceno 2 body, respektive 3 body při prokázání zvýšené hladiny autoprotilátek přesahující trojnásobek horní hranice normálu. Zvýšení hladiny reaktantů akutní fáze (CRP anebo sedimentace erytrocytů) a trvání symptomů (≥ 6 týdnů) je hodnoceno vždy 1 bodem. Ke splnění klasifikačních kritérií je potřeba získat alespoň 6 bodů z 10 v rámci tohoto skórovacího systému (9) (Tab. 1).

Včasná léčba revmatoidní artritidy

Léčba by měla být zahájena co nejdříve, zejména u pacientů s rizikem perzistentní artritidy, která by mohla vést k trvalému kloubnímu poškození, a to i před stanovením definitivní diagnózy (8). Rizikové faktory pro rozvoj RA zahrnují faktory imunologické (zvýšené serologické markery zánětu, vysoké hladiny RF anebo ACPA), genetické a faktory životního stylu a prostředí, mezi které patří zejména kouření, které je spojeno s vyšším rizikem vzniku RA a rychlejší progresí onemocnění. Obezita je rovněž faktorem, který může nepříznivě ovlivnit vývoj onemocnění (10).

Důležitou strategií je léčba RA směřující k dosažení a k dlouhodobému udržení léčebných cílů „treat-to-target“.

Základním terapeutickým cílem je dosažení a dlouhodobé udržení klinické remise (zejména u časně RA) nebo alespoň nízké aktivity onemocnění, pokud remise není dosažitelná. Efekt léčby musí být pravidelně hodnocen. U aktivního onemocnění v intervalu 1–3 měsíců, v období remise nebo nízké aktivity v intervalu 3–6 měsíců. K hodnocení aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu se v klinické praxi používají kompozitní indexy. Příkladem kompozitního indexu, který je v České republice v klinické praxi hojně využíván, je index DAS28 (Disease Activity Score 28). Tento kalkuluje výslednou aktivitu nemoci na základě klinického nálezu oteklých a bolestivých kloubů na 28 vybraných kloubech, hodnoty reaktantů akutní fáze (CRP nebo sedimentace erytrocytů) a subjektivního hodnocení celkové aktivity onemocnění pacientem. Aktuálně se do klinické praxe zavádí jednodušší kompozitní indexy. Mezi tyto patří: zjednodušený index klinické aktivity onemocnění (Simple Disease Activity Index, zkráceně SDAI) a index klinické aktivity onemocnění (Clinical disease activity index, zkráceně CDAI). První z uvedených, tedy SDAI, počítá počet bolestivých a počet oteklých kloubů, k této hodnotě připočítává hodnotu CRP v miligramech na decilitr a součet klinikem a pacientem reportované aktivity onemocnění hodnocené na škále od 0 po 10. Druhý jmenovaný tedy CDAI nekalkuluje hodnotu CRP, jinak se jedná o totožný vzorec, tedy prostý součet všech hodnot (Tab. 2). Všechny uvedené indexy slouží k monitoraci aktivity nemoci, na

Tab. 2. Mezní hodnoty pro různé indexy hodnotící aktivitu onemocnění (20)

	DAS28	CDAI	SDAI
Remise	$\leq 2,6$	$\leq 2,8$	$\leq 3,3$
Mírná aktivita nemoci	$\leq 3,2$	≤ 10	≤ 11
Střední aktivita nemoci	$\leq 5,1$	≤ 22	≤ 26
Vysoká aktivita nemoci	$> 5,1$	> 22	> 26

základě které je titrována další léčba. Jak již bylo uvedeno, optimálním léčebným cílem je dosažení klinické remise. Klinická remise je stav, kdy jsou fyzické funkce maximálně zlepšeny a progresi poškození kloubů je zastavena. Aktuálně používanou je takzvaná Bolleova definice klinické remise RA, podle které je ve stavu remise klinicky přítomen maximálně 1 bolestivý a jeden oteklý kloub, hladina CRP je pod 10 mg/l a pacientovo globální hodnocení aktivity je 2 a méně na škále 0–10. Interval pro monitoraci aktivity nemoci revmatologem je stanoven na základě zhodnocení aktivity nemoci a rizika její progresi.

Obvykle je léčba zahajována jedním z preparátů ze skupiny konvenčních syntetických chorobu modifikujících léků – zkratka csDMARDs z anglického conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. Preferovaným lékem je methotrexát. Vždy je nutné zohlednit jeho kontraindikace, jako jsou plánovaná koncepce, gravidita nebo těžká renální insuficience. Methotrexát je v léčbě RA dávkován v schématu jednou za 7 dní, přičemž následující den po podání je doporučeno podání 10 mg kyseliny listové ke snížení rizika potencionálních nežádoucích účinků. Obvyklá počáteční dávka metotrexátu je 15 mg v jednom dni v týdnu. Aktuálně se doporučuje rozdělit tuto dávku na ranní a večerní podání, což umožní jeho vyšší biologickou dostupnost. Dávka má být titrována za monitorace aktivity RA, tolerance a kontroly nepřítomnosti nežádoucích účinků až na 25 mg jednou týdně. V případě kontraindikací methotrexátu zahajujeme léčbu RA některým z dalších csDMARDs, tedy buď sulfasalazinem nebo leflunomidem (11).

Symptomatická léčba nesteroidními antiflogistiky (NSA) může být použita krátkodobě a v co nejvyšší účinné dávce po zvážení rizikového profilu a kontraindikací. Tuto léčbu lze využít k symptomatické úlevě pro pacienta v průběhu čekání na vstupní revmatologické vyšetření, ale nenahrazuje léčbu DMARD. Použití glukokortikoidů by mělo být zváženo pouze krátkodobě (≤ 3 měsíce) při zahájení nebo změně léčby csDMARD, tedy pouze jako přemosťující léčba, která pacientovi zlepší kvalitu života v čase do nástupu efektu csDMARDs, který obvykle bývá několik týdnů. V souladu s principy léčby k cíli by mělo dojít k poklesu aktivity onemocnění alespoň o 50 % po 3 měsících a k dosažení cíle léčby po 6 měsících léčby. Součástí léčebné strategie by měla být rovněž nefarmakologická léčba (edukace, režimová opatření, fyzioterapie, psychologická podpora, chirurgická léčba). Komplexní péče o pacienty s RA zahrnuje léčbu závislosti na tabáku, péči o hygienu dutiny ústní a komplexní stomatologickou péči a monitorování a léčbu komorbidit. Z důvodu vyššího rizika infekcí je doporučeno předcházet preventabilním infekcím očkováním (8).

Význam časného zahájení léčby revmatoidní artritidy, koncept „okna příležitosti“

Koncept takzvaného „okna příležitosti“ popisuje teoretické časové období, kde je terapeutický přínos významně vyšší v porovnání s přínosy později zahájené terapie. Tento termín je používán již od devadesátých let 20. století (12). Definice tohoto konceptu se za posledních několik let výrazně změnila. Podle starší definice je terapeutické „okno příležitosti“ otevřeno během prvních 2 let vývoje onemocnění. Léčba zahájená v tomto intervalu vede k menší radiografické progresi onemocnění a k nižší invaliditě. Původní vědecké práce srovnávaly radiografické nebo

funkční postižení pacientů v různých časových obdobích nemoci za předpokladu, že funkce času má lineární vliv na jeho progresi. Jinak řečeno, čím déle nemoc trvá, tím závažnější důsledky má pro pacienta. Nový pohled na koncept „okna příležitosti“ pohlíží na funkci času vývoje nemoci nelineárně, a tedy předpokládá existenci časového období, ve kterém je přínos terapie mnohem výraznější a může zcela zabránit nejenom progresi nemoci, ale i jejímu plnému rozvoji. Analýza léčebných výsledků Leidenské kliniky a kohorty pacientů s časnou RA – ESPOIR přinesla důkazy o přínosu zahájení léčby DMARDs v intervalu do 15–20 týdnů po nástupu prvních příznaků RA na dosažení setrvalé remise (13). Patofyziologický podklad pro existenci okna příležitosti je nejasný, ale předpokladem je odlišnost imunopatologického procesu etablované a časné RA. Časně zahájení léčby RA je tedy důležitým faktorem pro zlepšení prognózy pacienta. Tomuto může napomoci koncept ambulance časné artritidy.

Ambulance časné artritidy

Ambulance časné artritidy jsou specializovaná, revmatologická pracoviště zaměřená na rychlou diagnostiku s cílem včasného zavedení terapie u pacientů s podezřením na rozvoj revmatoidní artritidy nebo jiných zánětlivých artritid. Tyto ambulance umožňují pacientům co nejdřívejší vyšetření ideálně do 2 týdnů od indikace lékařem prvního kontaktu. Vznikly v 80. letech minulého století v západní Evropě, zpočátku pro výzkumné účely, ale postupně se staly běžnou součástí revmatologických pracovišť, a to díky důkazům o důležitosti rychlé diagnózy a včasné léčby (12).

Hlavní přínosem konceptu ambulance časné artritidy je fakt, že významně zkracují dobu od vzniku příznaků k diagnóze, čímž se snižuje zpoždění, nasazení účinné léčby. Díky rychlému nasazení DMARDs roste pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise, a naopak klesá míra rentgenové progresie. Včasná léčebná intervence snižuje riziko rozvoje závažných komplikací spojených s chronickými destruktivními onemocněními, a to nejen u nemocných RA, ale i u pacientů s psoriatickou artritidou nebo axiální spondyloartritidou (14).

V České republice je počet těchto ambulancí omezený. I přes existenci ambulancí se mohou lišit příčiny zpoždění diagnostiky mezi různými centry, ať už jde o zpoždění na straně pacienta, praktického lékaře nebo revmatologa (15). Mezi faktory prodlužující dobu do diagnózy a léčby patří vyšší věk, ženské pohlaví, pozvolný nástup příznaků, postižení malých kloubů, nižší koncentrace C-reaktivního proteinu a přítomnost autoprotilátek (16).

Cílem ambulancí časné artritidy je minimalizovat zpoždění a zajistit, aby pacienti byli včas diagnostikováni a léčeni, čímž se zlepší jejich dlouhodobé zdravotní výsledky.

Předpokladem do budoucna je časná identifikace pacientů ve vysokém riziku rozvoje RA. Identifikace takových pacientů, jakož i doporučení léčebné či preventivní intervence jsou předmětem intenzivního klinického výzkumu. V současné době se diskutuje o přínosech zahájení léčby u jedinců s klinicky suspektní artralgií (Tab. 3), bez klinicky manifestní artritidy, s přítomností ACPA protilátek. Avšak vzhledem k tomu, že řada jedinců se symptomy onemocnění a s přítomností autoprotilátek nemusí progredovat do rozvoje RA, je zásadní provést další studie, které pomohou určit typ a trvání terapeutických intervencí (17).

Doporučení pro snížení rizika rozvoje RA pro obecnou populaci by mohla zahrnovat odvykání kouření, pravidelnou pohybovou aktivitu,

Tab. 3. Artralgie suspektní z přechodu do RA, 3 a více příznaků vykazují senzitivitu více než 90 % a více 70% specifitu. Tito pacienti jsou ve vysokém riziku rozvoje RA (21)

Klinické parametry: Trvání symptomů < 1 rok; symptomy MCP kloubů; ranní maximum obtíží; ranní ztuhlost ≥ 60 minut; příbuzný 1. stupně s RA; obtíže sevřít ruku v pěst; pozitivní příčný stisk MCP kloubů		
Počet parametrů	Senzitivita (%)	Specifita (%)
≥ 1	100	14,1
≥ 2	98,4	53,8
≥ 3	90,2	74,4
≥ 4	70,5	93,6
≥ 5	32,8	100
≥ 6	16,4	100
≥ 7	1,6	100

udržení přiměřené tělesné hmotnosti a dietu středomořského typu, která může být také prospěšná i pro jiné aspekty zdraví (18).

Jak již bylo zmíněno, existuje předpoklad kauzální spojitosti rozvoje RA a parodontitidy – zánětlivého postižení závěsného aparátu zubů. Výsledky klinických studií naznačují, že jedinci s parodontitidou s přítomností některých mikrobiálních druhů (například *Porphyromonas gingivalis*), které jsou schopné indukovat tvorbou ACPA protilátek, mohou být ohroženi vyšším rizikem rozvoje RA. Přítomnost a závažnost parodontitidy a infekce *P. gingivalis* mohou snižovat účinnost farmakologické léčby pomocí DMARD. Kromě toho se zdá, že nechirurgická parodontologická léčba může přispět k lepší kontrole aktivity již etablované nemoci (19). Tyto nové poznatky poukazují na důležitost zubního zdraví a prevence u pacientů s RA nebo s rizikem jejího rozvoje.

Výstupy pro klinickou praxi

Včasná diagnostika a léčba RA jsou klíčovými pro prevenci trvalého poškození kloubů a rozvoje závažných komplikací onemocnění. Zahájení terapie během období „okna příležitosti“ (ideálně do 3 měsíců od vzniku projevů) výrazně zlepšuje prognózu. Diagnóza RA by měla být stanovena revmatologem na základě klinického a vhodných paraklinických vyšetření. Léčba by měla směřovat k dosažení a dlouhodobému udržení klinické remise, nebo nízké aktivity onemocnění. Léčbu DMARD a glukokortikoidy zahajuje revmatolog u pacienta s potvrzenou diagnózou RA, případně u rizikových pacientů ještě před definitivním potvrzením diagnózy. Ke krátkodobé léčbě symptomů onemocnění, zejména během čekání na revmatologické vyšetření, mohou být použita NSA. Z preventivních opatření je důležitá péče o ústní zdraví, odvykání kouření, režimová a dietní opatření. Edukace a podpora pacientů jsou nezbytné pro zlepšení kvality jejich života a celkového zdraví.

Závěr

Tento článek nabízí komplexní pohled na časnou diagnostiku RA a zdůrazňuje význam časného odhalení a léčby této nemoci. Přestože časná diagnostika může být náročná, včasná intervence může výrazně zlepšit prognózu a kvalitu života pacientů s RA. Lékaři by měli být obeznámeni s nejnovějšími diagnostickými postupy a měli by být aktivně zapojeni do včasného rozpoznání a léčby této potenciálně závažné choroby.

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 vysokoškolského specifického výzkumu „Patofyziologie, epidemiologie, diferenciální diagnostika a odhad prognózy vybraných vnitřních nemocí (PAEP-DIDIPRON)“, číslo MUNI/A/1555/2023. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. Revmatologie. 2. aktualizované a rozšířené vydání. Jessenius. Praha: Maxdorf. [2018]. ISBN 978-80-7345-583-5.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Thorneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425. PMID: 20191579; PMCID: PMC2929692.
- Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-2672. <https://doi.org/10.1002/art.27552>.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380-386.
- Němec P. Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3284-3.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103.
- Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019 Apr 3;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870. PMID: 31168406; PMCID: PMC6525606.
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-959.
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588.
- Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>.
- Šenolt L. Doporučené postupy České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy - aktualizace. *Česká Revmatologie.* 2024;32(1):7-24.
- Emery P, Gough A. Why early arthritis clinics? *Br J Rheumatol.* 1991 Aug;30(4):241-2. doi: 10.1093/rheumatology/30.4.241. PMID: 1863817.
- van Nies JA, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):806-812. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206047.
- van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3537-46. doi: 10.1002/art.27692. PMID: 20722031.
- Stack RJ, Nightingale P, Jinks C, Shaw K, Herron-Marx S, Horne R, et al. Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: an observational study. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024361.
- Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, et al. Republished: A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Postgrad Med J.* 2013 Apr;89(1050):231-240. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-201063rep>.
- Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):181-193. doi: 10.1002/art.41417. PMID: 32602263; PMCID: PMC7772259.
- Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of Lifestyle Changes for Reducing the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Is an Ounce of Prevention Worth a Pound of Cure? *Clin Ther.* 2019;41(7):1323-1345.
- Mankia K, Cheng Z, Do T, Hunt L, Meade J, Kang J, et al. Prevalence of Periodontal Disease and Periodontopathic Bacteria in Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive At-Risk Adults Without Arthritis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195394.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.
- van Steenberg HW, Aletaha D, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 1;76(3):491-496.



20.

interní
medicína
pro praxi

6.-7. 3. 2025
OLOMOUC



SAVE
THE
DATE

Průběžně aktualizovaný
program a registrace:
www.kongresinterna.cz

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

- Komplikace imunoterapie u onkologického pacienta
- Racionální ATB terapie
- Alergologie
- Case Based Learning
- Blok ambulantních internistů
- Kardiovaskulární onemocnění
- Perspektivy medicíny

MÍSTO KONÁNÍ: CLARION
CONGRESS HOTEL OLOMOUC
Jeremenkova 36



Dvojitá sleva, dvojitá výhoda! 20+20 %

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

20% slevu na předplatné
časopisu Vnitřní lékařství
při úhradě **do 15. 12. 2024**

Přístup do archivu praktických
tabulek pro internisty

Tematická suplementa

Uhrad'te
předplatné
(8 čísel/rok)
do 15. 12. 2024
za cenu:

~~1 950 Kč~~
1 560 Kč

Objednávejte

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



Revmatoidní artritida jako interní choroba

Martina Skácelová, Pavel Horák

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

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění, které se kromě perzistentního zánětu synoviálních kloubů s destrukcí kosti a úbytkem chrupavky může projevovat celou řadou extraartikulárních manifestací a přidružených komorbidit, které mohou značným způsobem ovlivňovat kvalitu života nemocných nebo omezovat možnosti léčby RA. Extraartikulární projevy zahrnují postižení kůže, očí, sliznic, plic či pleury, méně často pak postižení srdce a ledvin. Vyšší úmrtnost a morbidita nemocných s RA je také důsledkem vysoké prevalence komorbidit. Jedná se o kardiovaskulární choroby, infekce, solidní nádory a lymfomy, choroby plic a gastrointestinálního traktu, neuropsychiatrické nemoci, zejména depresi či osteoporózu.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, extraartikulární manifestace, komorbidity.

Rheumatoid arthritis as an internal disease

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that, in addition to persistent synovial inflammation with bone destruction and cartilage loss, can manifest a variety of extra-articular symptoms and associated comorbidities that can significantly affect the quality of life of patients or limit the treatment options for RA. Extraarticular manifestations include skin, eye, mucous membrane, lung or pleural involvement, and less commonly heart and kidney involvement. The higher mortality and morbidity in RA patients is due to the high prevalence of comorbidities. These include cardiovascular diseases, infections, solid tumors and lymphomas, lung and gastrointestinal diseases, neuropsychiatric diseases, especially depression and osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis, extraarticular manifestations, comorbidities.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, které pokud není včas a dostatečně léčeno, může vést k nezvratnému poškození kloubů, zhoršení kvality života nemocných, přítomnosti mimokloubních manifestací choroby a rozvoji přidružených komorbidit. Extraartikulární manifestace (EAM) se v průběhu onemocnění revmatoidní artritidou vyskytnou u přibližně 40 % nemocných, přičemž rizikovými faktory jejich rozvoje je zejména vysoká aktivita RA, séropozitivita (revmatoidní faktor-RF, protilátky proti citrulinovaným peptidům-ACPA) a kouření. Přítomnost extraartikulárních manifestací zásadním způsobem zvyšuje zátěž pacienta chorobou a vede ke zvýšené morbiditě a mortalitě nemocných (1–4). Kromě EAM se na zvýšené mortalitě pacientů s RA podílí zejména vysoká prevalence komorbidit, a to kardiovaskulárních chorob, infekcí, nádorových chorob, onemocnění plic a zažívacího traktu, osteoporózy a neuropsychiatrických onemocnění, zejména depresi. Přežívání nemocných s RA je horší než

u obecné populace, závažné formy onemocnění zkracují očekávanou dobu dožití o 5–10 let (5).

Extraartikulární manifestace revmatoidní artritidy

Počátek onemocnění revmatoidní artritidou se u části pacientů může projevovat nespecifickými, konstitučními příznaky, jako jsou subfebrilie, celková únava, nevykonnost, váhový úbytek, sarkopenie. Tyto příznaky mohou v některých případech i o několik měsíců předcházet rozvoji typické kloubní symptomatologie. Část pacientů také může dlouhodobě trpět chronickou plošnou bolestí splňující kritéria fibromyalgického syndromu (6). Extraartikulární manifestace revmatoidní artritidy jsou typicky asociovány se závažnějším průběhem choroby, může se jednat o postižení celé řady orgánů a systémů – poměrně časté je postižení oka, kůže, dále pak postižení plic, srdce, ledvin, neurologické projevy či hematologické manifestace.

Postižení oka

Nejčastější oční manifestací u RA je suchá keratokonjunktivitida (KCS), která postihuje cca 15–40 % pacientů. Pacienti si nejčastěji stěžují na pocity suchosti očí/úst, pocity cizího tělesa v oku a fotofobii, přičemž tyto projevy se často zvyrazňují v suchém nebo větrném prostředí. Symptomy KCS často nekorelují se závažností artritidy (7). Závažné postižení rohovky charakteru periferní ulcerózní keratitidy (PUK), která v krajním případě ohrožuje zrak perforací bulbu, je u revmatoidní artritidy vzácné, postihuje méně než 1 % nemocných s RA (8).

U pacientů s velmi aktivní RA se vzácně může vyskytnout episkleritida (méně než 1 % případů) a skleritida (0,7–6 % případů), přičemž výjimkou není ani bilaterální postižení. Podle nálezu lze skleritidu rozlišit na difúzní či nodulární (nepohyblivý zánětlivý uzlík) a dle závažnosti na nekrotizující skleritidu se zánětem, která často doprovází systémové choroby a nekrotizující bez zánětu zvanou scleromalacia perforans bez subjektivních potíží postižující nejčastěji ženy se séropozitivní artritidou (7). Závažné může být i polékové poškození oka, při dlouhodobé léčbě systémovými glukokortikoidy je zvýšené riziko rozvoje glaukomu a katarakty, dlouhodobé užívání hydroxychlorochinu je spojeno s rizikem retinopatie.

Kožní postižení

Jednou z nejčastějších forem extraartikulárního postižení u pacientů s RA je přítomnost revmatických uzlů, které se v průběhu onemocnění mohou vyskytnout u cca 30–40 % nemocných, přičemž u cca 7 % mohou být přítomny již při primomaniestaci choroby (9, 10). Typicky se vyskytují zejména v místech vystavených mechanickému tlaku (např. nad proximální stranou ulny a nad olekranonem, na dorzální straně ručních kloubů apod.), vzácností však není ani jejich výskyt ve vnitřních orgánech (larynx, plíce, srdce). Častější jsou u pacientů se závažnými, progredujícími formami RA, typická je pozitivita revmatoidního faktoru, v některých případech je výskyt revmatických uzlů asociován s léčbou methotrexátem či jinými chorobu modifikujícími léky (11). Mnohočetný výskyt revmatických uzlů společně s polyartritidou charakteru palindromického revmatismu a s přítomností subchondrálních kostních cyst se označuje jako revmatoidní nodulóza (12).

Na kůži se také mohou vyskytnout nejrůznější projevy revmatické vaskulitidy, nejčastěji v podobě kožních vředů, nekróz a gangrény v oblasti konečků prstů nebo bérků. Méně časté jsou projevy neutrofilních dermatóz, kupř. pyoderma gangrenosum, Sweetův syndrom či revmatoidní neutrofilní dermatitis. Naopak poměrně časté mohou být kožní nežádoucí účinky dlouhodobé léčby RA, zejména při prolongovaném podávání glukokortikoidů. Na nehtech může být přítomno podélné rýhování připomínající stékající vosk (cera gutans).

Svalové postižení

Svalová slabost je poměrně častým symptomem revmatoidní artritidy; při omezeném používání bolestivých kloubů se může vyvinout svalová atrofie. Rovněž tak i některá medikace (glukokortikoidy, antimalarika, statiny) může indukovat polékovou myopatii.

Postižení plic

Postižení respiračního traktu je u revmatoidní artritidy poměrně časté, postižena může být kterákoliv část respiračního ústrojí. Pleuritida

je u revmatoidní artritidy častým nálezem při autopsii, kdy je nalezena až u 38–73 % nemocných, z větší části však probíhá subklinicky, pouze 5–21 % pacientů trpí pleurálními bolestmi a u cca 5 % je na radiografu patrný pleurální výpotek (13).

Obstrukce horních cest dýchacích může vzniknout na podkladě krykoarytenoidní artritidy, případně může souviset s přítomností revmatických uzlů v hlasivkách, ve vzácných případech může paréza hlasivek způsobena vaskulitidou postižující vasa nervorum pro n. laryngeus recurrens či n. vagus (14, 15).

Vzácnou, často fatální plicní komplikací může být obliterující bronchiolitida, která je častější u žen (93 %), dalším rizikovým faktorem je pak zejména séropozitivita a Sjögrenův syndrom (16). U cca 10 % pacientů s RA se mohou vyskytnout bronchiektázie, přičemž až ve 30 % je tento nálezn bez souvislosti s intersticiálním plicním postižením (17).

Prevalence intersticiálního plicního onemocnění (ILD – interstitial lung disease) je udávána mezi 2, –10 % pacientů, přičemž přítomnost subklinické formy ILD se odhaduje až u 58 % pacientů s RA. Rizikovými faktory ILD u RA jsou zejména starší věk při manifestaci onemocnění, mužské pohlaví, kouření, séropozitivita (revmatoidní faktor-RF, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům-ACPA) a vysoká aktivita revmatoidní artritidy. V některých případech může plicní manifestace předcházet kloubnímu postižení. Na rozdíl od jiných autoimunitních chorob, kde je hlavním fenotypem NSIP (nespecifická intersticiální pneumonie), u revmatoidní artritidy převažuje typ UIP (obvyklá intersticiální pneumonie), který se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, následovaný NSIP a OP (organizující se pneumonie). Klinické projevy ILD jsou u RA poměrně heterogenní, část pacientů má dlouhodobě stabilní, či pomalu progredující onemocnění, ale mohou se vyskytnout i rychle progredující formy s rychlým poklesem plicních funkcí (DLCO) s hypoxemií a rozvojem opacit mléčného skla na HRCT. Observační studie u pacientů s ILD asociovaným s RA prokázala vysokou mortalitu této manifestace (3letá mortalita 10 %, 6letá 30 %, 8letá 50 %) (18–21) (Obr. 1a, 1b a 2).

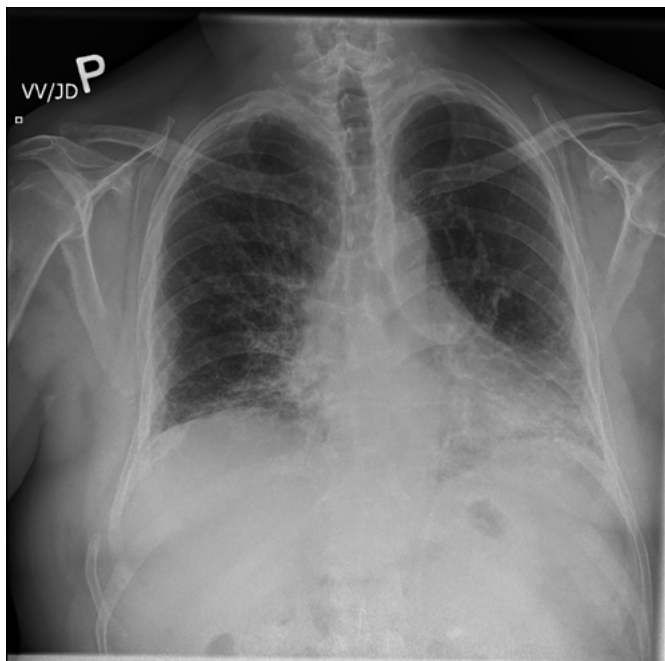
Kardiální postižení

Pravděpodobně nejčastějším kardiálním postižením je perikarditida (až 50 % případů), která však většinou probíhá asymptoticky. Častější je u séropozitivních pacientů a aktivní revmatoidní artritidou a dalšími EAM. Vzácně se u pacientů s revmatoidní artritidou může vyskytnout myokarditida, či mohou být echokardiograficky detekované revmatické uzly v perikardu, myokardu nebo v oblasti srdečních chlopní.

Revmatická vaskulitida

Jedná se o vaskulitidu s postižením zejména cév středního, vzácněji malého průměru, která postihuje zejména pacienty se závažným, dlouhotrvajícím onemocněním, její výskyt je však s narůstajícími léčebnými možnostmi revmatoidní artritidy poměrně vzácný. Nejčastější klinickou manifestací jsou až u 90 % pacientů kožní projevy – typickou manifestací vaskulitidy středních cév jsou pak hluboké kožní ulcerace postižující dolní končetiny v oblasti laterálního nebo mediálního malleolu. Dalšími projevy pak bývají projevy ischemie, nekrózy a gangrény prstů; vaskulitické postižení malých cév se pak může manifestovat

Obr. 1A. Intersticiální plicní proces u 58letého muže s revmatoidní artritidou. Prostý radiogram hrudníku s nálezem hrubé retikulonodulární kresby s náznakem splývání (plicní postižení charakteru UIP). Jako vedlejší nález stav po sériové fraktuře VII.–IX. žebra vpravo. Archiv autorů a Kliniky radiologie, FN Olomouc



hmatnou purpurou. Neurologické manifestace vznikají jako důsledek postižení vasa nervorum, typicky se manifestují jako mononeuritis multiplex nebo distální symetrická senzorycká/senzomotorická neuropatie. Postižení CNS je u revmatické vaskulitidy vzácné. Z očních projevů se u revmatické vaskulitidy můžeme setkat s episkleritidou/skleritidou a periferní ulcerózní keratitidou. Kardiální postižení se vzácně může projevovat jako perikarditida, častěji se jedná o postižení koronárních tepen nebo o postižení chlopní. Vzácnou komplikací pak může být aortitida postihující zejména hrudní, méně často pak břišní aortu. Postižení aorty v rámci revmatické vaskulitidy zvyšuje riziko rozvoje aortální insuficience, aneurysmatu a/nebo ruptury. Postižení plic je vzácné, rovněž tak i postižení ledvin revmatickou vaskulitidou nebývá časté, v histologických nálezech bývá nejčastěji pauciimunní nekrotizující glomerulonefritida nebo zánětlivá infiltrace v oblasti cévní stěny. Postižení gastrointestinálního traktu mezenterickou vaskulitidou je také vzácné, klinicky se může manifestovat krvácením do GIT, ischemií nebo perforací střeva (22).

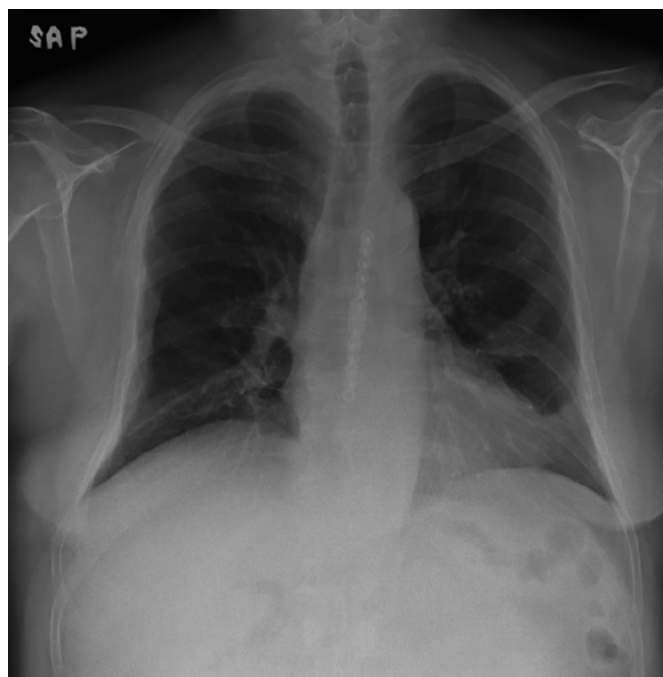
Postižení ledvin

Postižení ledvin není u revmatoidní artritidy časté, může se jednat buď o postižení v rámci revmatické vaskulitidy, nebo o mezangioproliferativní/ membranózní fokální glomerulonefritidu většinou bez rapidního poklesu renálních funkcí. Daleko častější je polékové poškození ledvin (nesteroidní antirevmatika, TNFi) či rozvoj amyloidózy u pacientů s dlouhodobě aktivním onemocněním (23, 24).

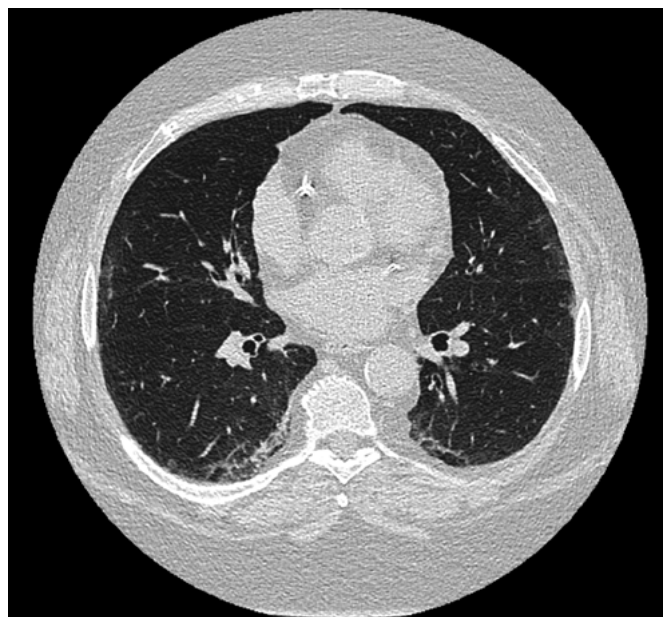
Neurologické manifestace

Pravděpodobně nejčastějším typem postižení periferních nervů je syndrom karpálního tunelu, obávanou komplikací je atlanto-axiální

Obr. 1B. Tentýž pacient po transplantaci plic. Archiv autorů a Kliniky radiologie, FN Olomouc



Obr. 2. Intersticiální plicní proces charakteru NSIP u 65leté pacientky s revmatoidní artritidou. Na HRCT plic jsou patrné retikulace a trakční bronchi(ol)ektázie. Archiv autorů a Kliniky radiologie FN Olomouc



subluxace s možným rozvojem cervikální myelopatie projevující se postižením horního motoneuronu a poruchami čítí (25).

Hematologické manifestace

U pacientů s aktivním onemocněním bývá velmi často přítomna anémie chronických chorob. Závažnou komplikací revmatoidní artritidy je Feltyho syndrom charakterizovaný triádou těžké erozivní formy séropozitivní revmatoidní artritidy s neutropenií a splenomegalií. Pacienti s Feltyho syndromem jsou ve zvýšeném riziku opakovaných bakteriálních infekcí, častější u nich také bývají přítomny extraartikulární manifestace choroby, a to zejména vaskulitida, pleuroperikarditida, dále

pak revmatické uzly v podkožní i viscerální lokalizaci a episkleritida. Pacienti s Feltyho syndromem mají oproti ostatním pacientům s RA zvýšené riziko rozvoje maligních onemocnění, zejména non-hodgkinových lymfomů a karcinomu plic (26, 27).

Komorbidity revmatoidní artritidy

Termínem komorbidita označujeme přítomnost jednoho nebo více chorobných stavů vyskytujících se současně se sledovaným onemocněním. Pacienti s revmatoidní artritidou mají vysokou prevalenci komorbidit, jejichž důsledkem je u závažných forem onemocnění zkrácení očekávané doby života o 5–10 let (28). Jedná se o kardiovaskulární choroby, infekce, solidní nádory a lymfomy, choroby plic a gastrointestinálního traktu, osteoporózu a neuropsychiatrická onemocnění, zejména deprese. Prevalenci komorbidit u pacientů s RA (celkem 3 920 nemocných) v 17 zemích světa sledovala studie COMORA, která prokázala přítomnost deprese v 15 %, astmatu v 6,6 %, kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) v 6 %, solidních tumorů v 4,5 % a chronické obstrukční plicní choroby (CHOPN) v 3,5 % případů (29).

Kardiovaskulární choroby

Revmatoidní artritida je provázena zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Na urychlení aterosklerózy se kromě všeobecných rizikových faktorů podílí zejména dlouhodobá zánětlivá aktivita choroby, dále pak i vlastní patogenetické mechanismy revmatoidní artritidy, které ovlivňují zánětlivou reakci v cévní stěně, apoptózu endotelií, expresi chemokinů a adhezních molekul. Vliv medikace užívané v léčbě revmatoidní artritidy je většinou ambivalentní, některé léky (hydroxychlorochin, methotrexát) mají prokázán kardioprotektivní účinek u pacientů s RA (30).

Data z německého zdravotního registru porovnávající výskyt celkem 26 komorbidit celkem 96 921 pacientů s diagnózou revmatoidní artritidy s kontrolní skupinou (n = 484 605) adjustovanou na věk a pohlaví prokázala výrazně vyšší výskyt sledovaných komorbidit včetně kardiovaskulárních příhod u pacientů s RA ve srovnání s obecnou populací. Výskyt onemocnění koronárních tepen byl častější ve skupině s RA (15,3 vs. 9,6 %), rovněž tak i infarkt myokardu byl častěji pozorován u pacientů s revmatoidní artritidou (1,4 vs. 0,8 %), častější bylo i srdeční selhání (10,3 vs. 6,0 %), výskyt cévních mozkových příhod (2,7 vs. 1,9 %) a další CV komorbidity. Výskyt obecných rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod byl také častější ve skupině pacientů s RA, hypertenze byla přítomna u 62,5 % pacientů (vs. 47,9 %), dyslipidemie u 39,9 % (vs. 32,3 %) a obezita u 18,0 % (vs. 12,2 %) (31). Rovněž tak i další výzkum kardiovaskulárních rizik prokázal přítomnost arteriální hypertenze u 62 % z 14 503 nemocných s RA, přičemž jen přibližně polovina pacientů dosahovala cílových hodnot krevního tlaku. U 52 % pacientů byly přítomny hladiny lipidů vyžadující hypolipidemickou léčbu, přičemž i zde nebylo u značného procenta rizikových pacientů dosaženo cílových hodnot lipidogramu (45 % pacientů ve vysokém riziku a 18 % ve velmi vysokém riziku) (32).

Diabetes mellitus (DM) je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, obecně platí, že nemocní s diabetem mají několikanásobně vyšší kardiovaskulární riziko než nemocní bez

diabetu. Nedávno publikované výsledky mezinárodní multicentrické studie zahrnující celkem 10 543 nemocných s RA prokázaly současnou přítomnost DM u 13 % nemocných, přičemž kardiovaskulární komorbidity byly přítomny u 26,7 % pacientů s RA a DM a u 11,6 % pacientů s RA bez DM (33). V dlouhodobé, prospektivní kohortové studii CARRÉ (CARDiovascular research and Rheumatoid arthritis), ve které byl sledován výskyt kardiovaskulárních příhod při vstupu do studie a dále po 3,10 a 15 letech sledování u celkem 353 pacientů s revmatoidní artritidou, a výsledky byly porovnávány s referenční skupinou celkem 2 540 osob, z nichž velká část měla diabetes mellitus 2. typu. Incidence kardiovaskulárních příhod byla u pacientů s revmatoidní artritidou 3,20/100 paciento-roků, v kontrolní skupině 1,36/100 paciento-roků. Po adjustaci na věk a pohlaví byla výrazně zvýšená incidence kardiovaskulárních příhod u RA (HR 2,07, 95% CI 1,57–2,72, p < 0,01) a DM (HR 1,51, 95% CI 1,02–2,22, p = 0,04) ve srovnání s pacienty bez DM. Incidence CV příhod u pacientů s RA byla tedy více než dvojnásobná ve srovnání s obecnou populací, přičemž pacienti s RA byli v podstatně vyšším CV riziku než pacienti s DM (34).

Vzhledem k vysokému riziku kardiovaskulárních onemocnění u pacientů se zánětlivými revmatickými chorobami včetně revmatoidní artritidy vydal EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) již v roce 2009 s následnou aktualizací v r. 2016 doporučení pro management kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů (35) a v roce 2022 pak verzi rozšířenou i na ostatní zánětlivá onemocnění, SLE a antifosfolipidový syndrom (36). Doporučení EULAR zahrnují 3 zastřešující principy a celkem 10 vlastních doporučení. Jejich základem je důsledná kontrola aktivity choroby s cílem redukovat CV riziko, které by mělo být pravidelně vyhodnocováno každých pět let, eventuálně při zásadní změně antirevmatické léčby. Odhad CV rizika by měl být prováděn v souladu s národními standardy nebo za pomoci nástroje SCORE2, přičemž u revmatoidní artritidy by mělo být riziko násobeno 1,5; hladiny celkového cholesterolu a HDL cholesterolu by měly být optimálně měřeny v době, kdy je onemocnění stabilní nebo v remisi. Zváženo by mělo být i provedení ultrasonografického vyšetření k detekci aterosklerotických plátů v karotickém řečišti. Všem pacientům by měla být doporučena změna životního stylu se zaměřením na dietní opatření, pravidelné cvičení a zanechání kouření; v indikovaných případech by měla být nasazena adekvátní farmakoterapie (antihypertenziva, hypolipidemika) za stejných podmínek jako u běžné populace. Nesteroidní antirevmatika by měla být zejména u pacientů s vysokým rizikem CV chorob či již známým onemocněním užívána s určitou opatrností, rovněž tak i dávky glukokortikoidů by měly být co nejnižší a podávány po co nejkratší dobu (35). Přehled doporučení EULAR uvádí tabulky 1 a 2.

U pacientů s revmatoidní artritidou bylo v celé řadě epidemiologických studií prokázáno zvýšené riziko žilního trombembolismu. Kromě „klasických“ rizikových faktorů, jako je zejména věk, kouření, obezita, užívání hormonální antikoncepce a imobilita, může riziko žilní trombózy zvyšovat i chronický zánět, který může vést k poškození endotelu a hyperkoagulačnímu stavu. Hlavní úlohu v rozvoji endoteliální dysfunkce hraje proinflamatorní stav, přičemž aktivace endoteliálních buněk vede ke zvýšené endoteliální permeabilitě a zvýšené adhezi leukocytů a trombocytů a zvýšené expresi intracelulárních adhezních molekul.

Tab. 1. Doporučení EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) pro management kardiovaskulárního rizika nemocných s RA a dalšími zánětlivými artropatiemi. Upraveno podle (35)

Zastřešující principy		
A) Kardiovaskulární riziko (KVR) pacientů s RA a pravděpodobně také s AS a PsA je oproti běžné populaci zvýšené		
B) Za management KV rizika revmatických pacientů je zodpovědný revmatolog		
C) Užívání NSA a glukokortikoidů by mělo být v souladu s doporučenými postupy EULAR a ASAS		
Doporučení	Úroveň evidence	Síla doporučení
Pro snížení KVR pacientů s RA, AS a PsA je nutná časná a těsná kontrola aktivity choroby s redukcí počtu atak choroby	2b–3	B
KVR by mělo být hodnoceno u všech nemocných s RA, AS nebo PsA nejméně každých 5 let nebo při změně léčby chorobu modifikujícími léky	3–4	C
KVR mělo být hodnoceno podle národních doporučení nebo pomocí modelu SCORE, pokud národní doporučení chybí	3–4	C–D
Pro stanovení KVR má být použito hodnocení celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu, lipidy by měly stanoveny ideálně při stabilní aktivitě choroby nebo v remisi; akceptovatelné je měření lipidogramu bez lačnění	3	C
Skóre KVR by mělo být modifikováno tak, aby lépe odráželo zvýšené KVR pacientů s RA, a to násobením koeficientem 1,5 – pokud již není zánětlivé kloubní onemocnění zahrnuto v kalkulátoru	3–4	C
Ultrasonografický screening asymptomatických karotických plátů může být proveden k odhalení dalšího zvýšení KV rizika	3–4	C–D
Pacientům se zánětlivými kloubními chorobami mají být zdůrazňovány zásady prevence včetně doporučení o zdravé dietě, denním cvičení a apelu na zanechání kouření	3	C
U nemocných s RA, AS nebo PsA mají být dodržována aktuální národní doporučení o kardiovaskulární prevenci, antihypertenze a statiny mohou být užívány stejně jako v běžné populaci	3–4	C–D
U pacientů s RA a PsA je třeba podávat NSA s opatrností, zejména v případě anamnézy kardiovaskulární choroby nebo v přítomnosti rizikových faktorů	2a–3	C
Dávky glukokortikoidů by měly být co nejmenší, je třeba se snažit o jejich postupné vysazení v případě remise nebo nízké aktivity; důvody k pokračování glukokortikoidní terapie by měly být pravidelně revidovány	3–4	C

KVR – kardiovaskulární riziko, RA revmatoidní artritida, AS ankylozující spondylitida, PsA psoriatická artritida, NSA – nesteroidní antirevmatika, SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation, ASAS – Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society.

Signifikantní úlohu může hrát i zvýšená aktivace koagulačních faktorů endoteliálního původu (von Willebrandův faktor, PAI-1). Důležitou roli v rozvoji trombotických příhod hrají zvýšené hladiny zánětlivých markerů, například C-reaktivního proteinu, fibrinogenu, D-dimerů a pro-zánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, TNF), které jsou asociovány se zvýšeným rizikem trombózy. Zánětem indukované změny prokoagulačních (homocystein, P-selectin) a antikoagulačních (trombomodulin, protein C a S) působků a suprese fibrinolýzy vedou k rozvoji hyperkoagulačního stavu, rovněž tak i přítomnost antifosfolipidových protilátek zvyšuje riziko trombotických příhod. Významnou roli může hrát i medikace užívaná v léčbě revmatoidní artritidy, a to zejména chronické užívání glukokortikoidů nebo léčba JAK inhibitory (37).

Infekce

Přítomnost infekcí a závažných infekcí je u pacientů s revmatoidní artritidou rovněž vyšší. Pravděpodobnost těžké infekce vyžadující hospitalizaci je u RA téměř dvakrát vyšší než u pacientů stejného věku a pohlaví bez RA (38). Longitudinální, prospektivní studie 20 361 pacientů s revmatoidní artritidou zařazených do databáze FORWARD (databanka pro revmatické choroby v USA) zjistila, že výskyt infekcí je u RA o 70 % vyšší ve srovnání s odpovídající kohortou pacientů s nezářetlivými revmatickými a muskuloskeletálními onemocněními (n = 6176).

Faktory související s infekcemi jsou: vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, vysoká aktivita choroby, socioekonomické faktory, užívání glukokortikoidů a chorobu modifikujících léků, dále pak komorbidity jako DM, plicní onemocnění či renální insuficience (39). Samotná aktivita choroby zásadním způsobem zvyšuje riziko infekčních komplikací, což potvrzují retrospektivní data pacientů s revmatoidní artritidou sledovaných v registru CORRONA, kdy pacienti s dosaženou remisí onemocnění

měli nižší počet závažných infekcí při porovnání s pacienty s nízkou aktivitou choroby. Incidence závažných infekcí byla u pacientů s nízkou aktivitou choroby také podstatně nižší než ve skupině se střední/vysokou aktivitou choroby (40). Podstatnou roli na vzniku infekčních komplikací může mít i vliv podávané medikace, přičemž riziko zvyšují zejména glukokortikoidy a biologické a cílené choroby modifikující léky (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Léčba syntetickými DMARDs není asociována se zvýšeným rizikem infekce, jak ukazují data z kanadské retrospektivní studie na 27 710 pacientech s RA. U pacientů, kteří neužívali glukokortikoidy, bylo ve skupině léčené csDMARDs a ve skupině pacientů tyto léky neužívajících riziko závažné infekce srovnatelné (41). Naopak podávání biologických a cílených DMARDs je spojeno se zvýšeným rizikem infekcí, které je podobné pro obě skupiny léků s výjimkou zvýšeného rizika infekce herpes zoster při léčbě inhibitory Janusových kináz (42).

Nádorová onemocnění

Pacienti s revmatoidní artritidou mají také ve srovnání se zdravou populací významně vyšší pravděpodobnost rozvoje maligních onemocnění. Recentně publikovaná data 257 047 pacientů s revmatoidní artritidou, představující celkem 2 098 238 paciento-roků prokázala zvýšené riziko nádorového onemocnění u RA se SIR (Standardized Incidence Ratio) 1,20 (95% CI [1,17–1,23]). Riziko bylo zvýšeno zejména pro karcinom plic (SIR 1,41, 95% CI [1,36–1,46]), močového měchýře (SIR 2,38 95% CI [2,25–2,51]), karcinom cervixu (SIR 1,80, 95% CI [1,62–2,01]), karcinom prostaty (SIR 1,08, 95% CI [1,04, 1,13]), melanom (SIR 1,37, 95% CI [1,29–1,46]), difuzní velkobuněčný B lymfom (SIR 1,79, 95% CI [1,63–1,96]), mnohočetný myelom (SIR 1,42, 95% CI [1,27–1,60]) a Hodgkinův lymfom (SIR 2,73, 95% CI [2,31–3,23]). Naopak některá nádorová onemocnění

Tab. 2. Souhrn doporučení EULAR pro management kardiovaskulárního rizika u revmatických a muskuloskeletálních onemocnění, včetně systémového lupus erythematoses a antifosfolipidového syndromu

Zastřešující principy			
A) Lékaři by si měli být vědomi zvýšeného KVR u nemocných s revmatickými chorobami včetně dny, vaskulitid, systémové sklerodermie, myozitidy, MCTD, Sjögrenova syndromu, SLE a APS. U všech těchto stavů je pravděpodobné, že snížení aktivity onemocnění sníží KVR.			
B) Revmatologové jsou zodpovědní za hodnocení a léčbu KVR ve spolupráci s poskytovateli primární péče, internisty nebo kardiology a dalšími lékaři.			
C) Vyšetření kardiovaskulárních rizikových faktorů by mělo být pravidelně prováděno u všech jedinců. Management rizik má zahrnovat jejich screening a přísnou kontrolu.			
D) Důležitou roli hraje edukace a poradenství pro pacienty v oblasti KVR, dodržování léčby a úpravy životního stylu, jako je zdravá strava a pravidelná fyzická aktivita.			
Doporučení pro dnu, vaskulitidu, SSc, myozitidu, MCTD a SS		Úroveň evidence	Síla doporučení
1.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS je doporučeno důkladné posouzení tradičních faktorů KVR s použitím predikčních nástrojů používaných pro běžnou populaci.	5	D
2.	U ANCA vaskulitid může Framinghamské skóre podhodnocovat KVR. Informace z modelu EUVAS mohou doplňovat upravitelné Framinghamské rizikové faktory a doporučuje se je vzít v úvahu.	2 b	D
3.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS by se měla léčba krevního tlaku řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	5	D
4.	U pacientů se dnou je třeba se vyhýbat diuretikům.	5	D
5.	U pacientů se SSc je třeba se vyhýbat betablokátorům.	5	D
6.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS by léčba dyslipidemie měla dodržovat doporučení používaná v běžné populaci.	5	D
7.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS se standardní použití antiagregační terapie v rámci primární prevence nedoporučuje. Léčba inhibitory krevních destiček by se měla řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	2 b/5	D
8.	U pacientů se dnou se doporučuje snižovat hladinu kyseliny močové v séru pod 360 mol/l, aby se potenciálně snížilo riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortalita.	2 b	C
9.	U pacientů se dnou není z kardiovaskulárního hlediska preferována konkrétní uráty snižující léčba.	1 b	B
10.	U pacientů s ANCA vaskulitidou snižuje indukce a udržení remise KVR.	2 b	D
11.	U pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou může optimalizace režimu podávání glukokortikoidů vyvažující riziko relapsu a nežádoucí účinky léčby snižovat KVR.	2 b	D
Doporučení pro SLE a APS			
1.	U pacientů se SLE a/nebo APS se doporučuje důkladné posouzení tradičních faktorů a rizikových faktorů souvisejících s onemocněním jako vodítko pro modifikaci KVR		
2.	A: U pacientů se SLE jsou nižší hladiny krevního tlaku spojeny s nižší četností kardiovaskulárních příhod, cílový krevní tlak je <130/80 mm Hg.	5	D
	B: U pacientů s lupusovou nefritidou se doporučují ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin u všech pacientů s poměrem protein/kreatinin v moči > 500 mg/g či s arteriální hypertenzí.	5	D
	C: U pacientů s APS by se měla léčba krevního tlaku řídit doporučeními používanými v běžné populaci.		
3.	U pacientů se SLE a/nebo APS by se léčba dyslipidemie měla řídit doporučeními používanými v běžné populaci.		
4.	A: Pacienti se SLE jsou kandidáty na preventivní strategie, včetně nízkých dávek aspirinu stejně jako běžná populace, a to na základě zhodnocení jejich individuálního KVR.	2 b	D
	B. U asymptomatických nosičů aPL (nesplňujících vaskulární nebo porodnická klasifikační kritéria APS) s vysoce rizikovým profilem aPL s nebo bez tradičních rizikových faktorů se doporučuje profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu (75–100 mg denně).		
	U pacientů se SLE bez anamnézy trombózy nebo těhotenské komplikace: 1. se u vysoce rizikového profilu aPL profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu doporučuje 2. se u nízkorizikového profilu aPL se profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu zvažuje.		
5.	U pacientů se SLE má být udržována pokud možno nízká aktivita onemocnění, která rovněž snižuje KVR.		
6.	U pacientů se SLE se doporučuje léčba nejnížší možnou dávkou kortikosteroidů, aby se minimalizovalo jakékoli potenciální kardiovaskulární poškození.		
7.	U pacientů se SLE nelze doporučit specifickou imunosupresivní medikaci za účelem snížení rizika kardiovaskulárních příhod.		
8.	U všech pacientů se SLE se doporučuje (v případě absence kontraindikace) léčba hydroxychlorochinem, která rovněž snižuje KVR.		

KVR – kardiovaskulární riziko; MCTD – smíšená choroba pojiva; SSc – systémová sklerodermie; SS – Sjögrenův syndrom; EUVAS – European Vasculitis Society; SLE – systémový lupus erythematoses; APS – antifosfolipidový syndrom; aPL – antifosfolipidové protilátky,

Úroveň evidence: 1 a: systematický přehled-metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení (RCT) 1 b: jednotlivé RCT; 2 a: systematický přehled kohortových studií; 2 b: jednotlivá kohortová studie (a RCT nízké kvality); 3 a: systematický přehled případových studií a kontrol; 3 b: individuální studie případů a kontrol; 4: série případů a nekvalitní kohortové studie a studie případů a kontrol; 5: Názory nebo klinické zkušenosti expertů a autorit.

Síla doporučení:

A: konzistentní studie 1. úrovně;

B: konzistentní studie 2. nebo 3. úrovně nebo extrapolace ze studií 1. úrovně;

C: studie 4. úrovně nebo extrapolace ze studií 2. nebo 3. úrovně;

D: důkazy úrovně 5 nebo nekonzistentní nebo neprůkazné studie jakékoli úrovně.

Upraveno podle 36.

se u RA vyskytují méně často ve srovnání s obecnou populací, jako například karcinom pankreatu (SIR 0,90, 95% CI [0,83–0,97]), karcinomy prsu a endometriální nádory (SIR 0,91, 95% CI [0,88–0,94] a SIR 0,77, 95% CI [0,71–0,84]). Riziko rozvoje nádorového onemocnění zvyšovala expozice csDMARDs, TNFi, abataceptu a rituximabu, jehož podávání bylo spojeno s nejvyšším rizikem (SIR 1,43, 95% CI [1,31–1,55]). Naopak v této práci nebylo pozorováno zvýšení rizika v souvislosti s léčbou inhibitory IL-6 a JAKi, počet pacientů léčených JAKi však byl ve sledovaném souboru relativně malý (43). U pacientů s revmatoidní artritidou byl také pozorován vyšší výskyt nemelanomových kožních nádorů (NMSC, non melanoma skin cancer), přičemž zvýšené riziko je asociováno zejména s léčbou methotrexátem a TNFi (44, 45).

Choroby plic

Pacienti s revmatoidní artritidou trpí zvýšenou mortalitou z důvodu respiračních chorob, ať už se jedná o intersticiální plicní chorobu související s manifestací RA, nebo o současně se vyskytující astma či CHOPN. Onemocnění revmatoidní artritidou je asociováno se zvýšeným rizikem bronchiálního astmatu (HR = 1,23, 95% CI = 1,15–1,32, P < 0,001) ve srovnání s obecnou populací stejného věku a pohlaví (46). Na rozvoji astmatu u pacientů s RA se podílí patogenetické mechanismy RA, abnormální Th1 odpověď u revmatoidní artritidy může vyvolat nekontrolovanou odpověď Th2 buněk, přičemž abnormality mezi cytokiny ovlivňujícími Th1-Th2 rovnováhu pak mohou vést k rozvoji bronchiálního astmatu. Rovněž tak i systémový zánět u RA může nejruznějšími imunologickými mechanismy zvyšovat riziko nealergického astmatu (47). Metaanalýza 8 studií zahrnující celkem 102 205 pacientů s RA prokázala signifikantně zvýšené riziko RR 1,82 (95% CI = 1,55–2,10, P < 0,001) a incidenci 6,2% (95% CI = 4,1–8,3%) CHOPN u těchto pacientů. Rizikovými faktory je zejména kouření, dále pak systémový zánět a podobný autoimunní podklad obou onemocnění (47).

Osteoporóza

Osteoporóza je jednou z nejčastějších komorbidit revmatoidní artritidy. V metaanalýze 57 studií, ve kterých bylo zahrnuto celkem 227 812 pacientů, byla osteoporóza přítomna celkem u 64 290 z nich. Prevalence osteoporózy činila 27,6 % (95% CI 23,9–31,3%), rozvoj osteoporózy je spojen kromě obecných rizikových faktorů zejména s léčbou glukokortikoidy, přispívá k ní také imobilita a systémový zánět (48, 49). Důležitá jsou tedy zejména důsledná preventivní opatření u všech pacientů s revmatoidní artritidou, zejména dostatečný příjem kalcia a vitamínu D, pohybová aktivita a prevence pádu. Vhodné je pravidelné provedení denzitometrického vyšetření s kalkulací rizika osteoporotické zlomeniny pomocí FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) algoritmu a zejména včasné zahájení léčby osteoporózy s cílem zabránění rozvoje osteoporotických fraktur.

Deprese

Mezi významné činitele přispívající k multimorbiditě nemocných s RA se počítá také deprese, která se u RA vyskytuje 2–4x častěji než v obecné populaci. Prevalence deprese u revmatoidní artritidy je udávána v poměrně širokém rozmezí 13–42 %. Kromě zvýšeného rizika

mortality je deprese i nezávislým rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních komplikací, pacienti mají zvýšené riziko suicidálního chování i při dobře kontrolované aktivitě revmatoidní artritidy. U pacientů s depresí bývá často nižší adherence k medikaci, zvýšená potřeba zdravotní péče, nižší produktivita práce a vyšší nezaměstnanost. Etiologie je multifaktoriální, kromě běžných rizikových faktorů (pohlaví, věk, socioekonomické faktory, komorbidit) hraje významnou roli i aktivita choroby, bolest a funkční handicap, rovněž tak se na rozvoji deprese mohou podílet i některé léky (glukokortikoidy) (50, 51).

Závěr

Revmatoidní artritida je často vnímána pouze jako onemocnění kloubů; kromě kloubního syndromu se však až u 40 % pacientů v průběhu onemocnění rozvinou některé z extraartikulárních manifestací choroby. V průběhu onemocnění revmatoidní artritidou se také může u pacientů manifestovat celá řada komorbidit, které zvyšují jejich morbiditu a mortalitu. Komorbidit mohou také zásadním způsobem ovlivnit průběh choroby, zhoršovat kvalitu života nemocných a vést k jejich disabilitě. Nejčastější a nejzávažnější komorbiditou u revmatoidní artritidy je bezesporu častější výskyt kardiovaskulárních chorob (CVD) spojených s aterosklerózou, které až z 50 % odpovídají za vyšší mortalitu pacientů s RA ve srovnání s běžnou populací. Kromě tradičních rizikových faktorů, jako je kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací i séropozitivita (RF, ACPA), častěji se tyto komplikace vyskytují u pacientů s extraartikulárními manifestacemi choroby. Důležitou roli hraje i chronický zánět u RA, rovněž tak i samotná terapie revmatoidní artritidy může být spojena se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací, a to zejména dlouhodobá terapie glukokortikoidy a užívání NSA. Naopak léčba TNFi a dalšími biologickými léky může riziko rozvoje CVD snižovat. U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž zvýšené riziko infekcí, včetně vyššího rizika tuberkulózní infekce, virových infekcí, virových hepatitid, herpetických infekcí, HIV a oportunních infekcí. Pacienti s RA mají zvýšené riziko rozvoje nádorových chorob, zejména vyšší riziko onemocnění lymfomem. Rizikových faktorů pro onemocnění lymfomem je několik, jednak to může být samotná aktivita onemocnění, dále pak užívání imunomodulačních léků včetně možného vlivu biologické terapie a dále pak i větší expozice radiaci. Pacienti s RA mají také vyšší incidenci nemelanomových kožních nádorů, riziko zvyšuje léčba chorobu modifikujícími léky (MTX, TNFi). Aktivní onemocnění RA bývá častěji asociováno se vznikem osteoporózy a rizikem osteoporotických fraktur; kromě vlivu samotných zánětlivých mechanismů na etiopatogenezi osteoporózy je zřejmý i podíl glukokortikoidy indukované osteoporózy. Dalšími častými komorbiditami jsou také gastrointestinální choroby – zejména peptický vřed a divertikulitida. U těchto komplikací je zřejmá významná souvislost s užíváním nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů. U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž pozorována podstatně vyšší prevalence deprese než v běžné populaci.

Výskytu komorbidit by měla být věnována při sledování pacientů s revmatoidní artritidou značná pozornost, protože mohou významnou měrou zvyšovat morbiditu a mortalitu pacientů, navíc jejich výskyt může mít vliv i na aktivitu revmatoidní artritidy a může

podstatně ovlivnit i pacientovo globální hodnocení choroby. Při sledování pacientů s RA však nelze zapomínat ani na další závažné

choroby (karcinom prsu, prostaty), které se vyskytují v míře srovnatelné s běžnou populací.

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 FNOL-0098892 a IGA_LF_2024_004. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:722.
- Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;8:983.
- Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, et al. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:409.
- Chandrashekhara S, Shobha V, Dharmarand BG, et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:1694.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;4:481-494.
- Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1453.
- Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021;48:25.
- Silva B, Cardozo J, Marback P, Machado F, Galvão V, Santiago M. Peripheral ulcerative keratitis: a serious complication of rheumatoid arthritis. *Rheum Int*. 2010;30(9):1267-8.
- Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:65.
- Kimbrough BA, Crowson CS, Davis JM 3rd, et al. Decline in Incidence of Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76:454.
- Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1157.
- Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, et al. Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? *J Clin Rheumatol*. 2003;9:296.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:368.
- Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, et al. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum*. 1984;27:873.
- Greco A, Fusconi M, Macri GF, et al. Cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: radiologic evaluation. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:753.
- Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 2009;33:1053.
- Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193:375.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-1591.
- Hyltdgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1700-1706.
- Hyltdgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *Respiration*. 2019;98:455-460.
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210011.
- Mertz P, Wollenschlaeger C, Chasset F, et al. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103391.
- Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:350.
- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:206.
- Sim MK, Kim DY, Yoon J, Park DH, Kim YG. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms. *Ann Rehabil Med*. 2014 Apr;38(2):249-55.
- Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Fely's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatol J*. 2014 Dec 31;8:129-36.
- Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among men with the Fely syndrome. *Ann Intern Med*. 1994;120:35.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;4:481-494.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;1:62-68.
- Oreská S, Tomčík M. KV riziko u revmatických onemocnění. *Cas Lek Cesk*. 2016;155(6):324-332.
- Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jun;46(6):564-571.
- Rollefstad S, Ikdale E, Wibetoe G, et al. An international audit of the management of dyslipidaemia and hypertension in patients with rheumatoid arthritis-results from 19 countries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;6:539-548.
- Semb AG, Rollefstad S, Ikdale E, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: an international audit. *RMD Open*. 2021;2:e001724. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001724.
- Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2020;3:316-324.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:17-28.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-779.
- Omar MA, Alkelb SA, Ezzat SE, et al. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. *Open Access Rheumatol*. 2022 Oct 17;14:231-242.
- Thomas K, Vassilopoulos D. Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Era of Targeted Synthetic Therapies. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Jun 11;31(Suppl 1):129-136.
- Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;1:e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
- Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679-684. doi: 10.1002/acr.23426. Epub 2018 Mar 11.
- Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1074.
- Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1755.
- Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, et al. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Oct 30;35:100768.
- Lange E, Bizzard L, Venn A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1594-600.
- Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):769-778.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Kardiovaskulární rizika systémové léčby glukokortikoidy

Jiří Vymětal, Pavel Horák

3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Glukokortikoidy jsou skupinou léků, která je používána k léčbě celé řady imunitně podmíněných chorob a stavů v mnoha oborech, včetně akutních stavů. Jedná se na jedné straně o velmi efektivní léky, které však na druhé straně mají i mnoho nežádoucích účinků, zejména při jejich dlouhodobém užívání a ve vyšších dávkách. Ve sdělení předkládáme přehled poznatků a evidenci o kardiovaskulárních rizicích léčby glukokortikoidy a jejich klinických formách, které jsou stále vnímány spíše v kontextu klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, jako je hypertenze, dyslipidemie apod.

Klíčová slova: glukokortikoidy, kardiovaskulární riziko.

Cardiovascular risks of systemic corticosteroid therapy

Glucocorticoids are a group of drugs used to treat a wide range of immune-mediated diseases and conditions in many fields, including acute conditions. On the one hand, they are very effective drugs, but on the other hand, they also have many side effects, especially when used for long periods of time and at higher doses. In this communication, we present a review of the knowledge and evidence on the cardiovascular risks of glucocorticoid treatment and their clinical forms, which are still perceived more in the context of classical risk factors for cardiovascular disease, such as hypertension, dyslipidemia, etc.

Key words: glucocorticoids, cardiovascular risk.

Úvod

Glukokortikoidy od svého zavedení do klinické již před 76 lety (1) našly uplatnění prakticky ve všech oborech medicíny, využívají se především pro své protizánětlivé a imunosupresivní účinky v revmatologii, nefrologii, alergologii, pneumologii, neurologii, dermatologii, transplantační medicíně, včetně akutních stavů, v intenzivní medicíně, dále v onkologii u komplikací maligních onemocnění a zvládání nežádoucích účinků imunoterapie. Glukokortikoidy mají z podstaty svého komplexního působení i řadu nežádoucích účinků, a proto je systémová léčba v řadě indikací nahrazována bezpečnějšími formami, např. lokální či inhalační aplikací, přesto zůstává systémové podání kortikoidů často léčbou první volby a nezřídka hraje život zachraňující roli. Přehled hlavních nežádoucích účinků systémové léčby kortikoidy je uveden v tabulce 1. Tento přehled je dále zaměřen na kardiovaskulární účinky a rizika.

Kardiovaskulární účinky

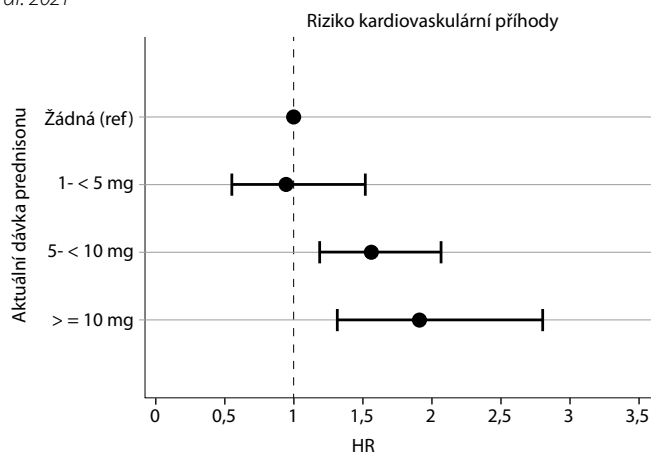
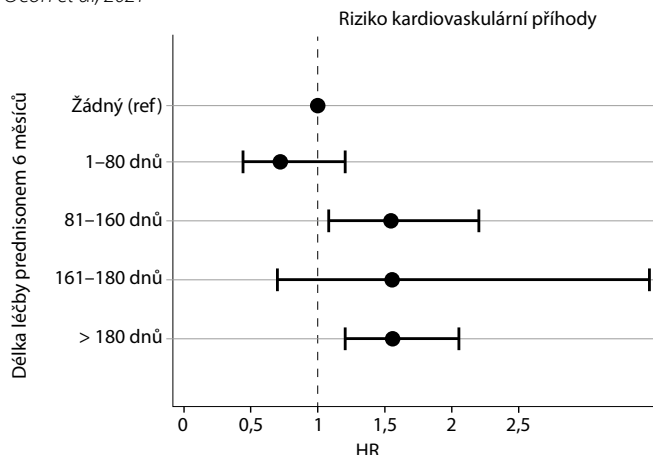
Užívání glukokortikoidů je spojeno s řadou nežádoucích kardiovaskulárních účinků, jako je retence tekutin, hypertenze, předčasná ateroskleróza, žilní trombembolismus a arytmie. Jejich přehled, vztah k dávce a relevantní opatření jsou uvedeny v tabulce 2.

Riziko kardiovaskulárních onemocnění je závislé na dávce a narůstá s délkou léčby. Nedávná rozsáhlá analýza zahrnující 19 902 osob, která sledovala výskyt kardiovaskulárních příhod po zahájení léčby u kortikoidně naivních pacientů s revmatoidní artritidou prokázala, že riziko signifikantně narůstá již od relativně nízké dávky (ekvivalent prednisolonu > 5–9 mg/den) a délkou léčby převyšující 80 dní (Graf 1 a 2). Data byla adjustována na klasické kardiovaskulární rizikové faktory kardiovaskulárních chorob (2).

Hranice rizikové dávky se v jednotlivých analýzách a studiích mírně liší. Rozdílů v biologické dostupnosti glukokortikoidů a aktivaci recep-

Tab. 1. Nežádoucí účinky dlouhodobé léčby kortikoidů

Muskuloskeletální	Osteoporóza, osteonekróza, myopatie
Metabolické a endokrinní	Hyperglykemie, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, Cushingův syndrom, retardace růstu, adrenální suprese
Gastrointestinální	Gastropatie, vředová choroba, krvácení z GIT, steatóza jater, pancreatitis
Kardiovaskulární	Hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, arytmie
Dermatologické	Atrofie kůže, ekchymóza, purpura, strie, eroze, akné, hirsutismus, alopecie, porucha hojení ran
Neuropsychiatrické	Změny nálad, labilita, delirium, deprese, euforie, anxieta, kognitivní poruchy, psychóza, demence
Oční	Katarakta, glaukom, mydiáza, oportunní oční infekce, chorioretinopatie
Imunitní	Imunosuprese, predispozice infekci, reaktivace latentní infekce

Graf 1. Riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na dávce. Ocon et al. 2021**Graf 2.** Riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na délce léčby. Podle Ocon et al; 2021

torů ovlivňují účinnost a toxicitu různých glukokortikoidů. Genetické polymorfismy v glukokortikoidním receptoru a metabolismu glukokortikoidů proto mohou ovlivňovat jejich účinky. Tato variabilita pomáhá vysvětlit rozdílnou rezistenci na léčbu a toxicitu u jednotlivých pacientů. Nejvíce dat z hlediska kardiovaskulárních rizik je k dispozici o prednisonu a prednisolonu indikovaných v léčbě autoimunitních onemocnění u revmatologických pacientů. Hydrokortizon používaný

Tab. 2. Hlavní kardiovaskulární účinky kortikoidů, vztah k dávce a možnosti intervence

	Výskyt u dávky prednisonu	Intervence
Retence tekutin	≥ 5 mg/den	sledování hmotnosti, diuretika
Hypertenze	< 10 mg/den	kontroly TK, antihypertenziva
Předčasná manifestace aterosklerózy, (MACE)	≥ 7,5 mg/den	zohlednit glukokortikoidy jako rizikový faktor
Arytmie (maligní)	pulzní terapie (metylprednisolon 500–1000 mg/den)	monitorace EKG u pacientů s onemocněním srdce
Tromboembolická choroba (TEN)	< 20 mg/den	zohlednit kortikoidy jako rizikový faktor, profylaxe
Hyperlipoproteinemie	> 10 mg/den	screening/léčba HLP

MACE – major adverse cardiovascular events

jako substituční léčba u adrenální insuficience má pravděpodobně stejný profil kardiovaskulárních rizik (3).

Hypertenze je známým nežádoucím účinkem glukokortikoidů a byla pozorována až u 20 % pacientů s iatrogenním Cushingovým syndromem (4). Jedná se o nežádoucí účinek související s dávkou a u pacientů užívajících nízké dávky glukokortikoidů (< 10 mg/den prednisonu) je málo pravděpodobný (5–7). Na základě souhrnných údajů ze studií zahrnujících pacienty s revmatoidní artritidou nebyl krevní tlak významně vyšší u pacientů, kteří byli randomizováni k podávání nízkých dávek glukokortikoidů (ekvivalent 7,5 mg/den prednisonu nebo méně) po dobu dvou let, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (8). U pacientů užívajících nízké dávky lze významnou hypertenzi lépe vysvětlit věkem a počátečním krevním tlakem než samotnými glukokortikoidy. Mechanismus, kterým může léčba glukokortikoidy zvyšovat krevní tlak, není zcela znám (9). Uplatňuje se vzestup renální vaskulární rezistence, celková periferní vaskulární rezistence je nezměněna. Podávání kortizolu vede k retenci sodíku, zvyšuje se plazmatický a extracelulární objem a tělesná hmotnost. Léčba hypertenze vniklé v souvislosti s kortikoidy se řídí zvyklými doporučeními.

Retence tekutin – zejména vyšší dávky glukokortikoidů mohou podporovat retenci tekutin, což je zvláště důležité u pacientů s onemocněním srdce nebo ledvin. Při podání pulzních dávek metylprednisolonu může dojít ke kardiální dekompenzaci a je potřeba zohlednit infuzní objem, sledovat bilanci a případně upravit diuretickou léčbu.

Předčasná aterosklerotická onemocnění – Užívání glukokortikoidů je spojeno se zvýšeným výskytem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání a úmrtnosti ze všech příčin, přinejmenším při dávkách vyšších než 5 až 7,5 mg/den (10). Revmatické onemocnění samo o sobě však může být nezávislým rizikovým faktorem pro předčasná aterosklerotická postižení a tato skutečnost může být komplikující pro současné studie, i když většina z nich se snaží tento fakt zohlednit. Souvislost mezi užíváním glukokortikoidů a aterosklerotickým onemocněním je méně jasná, pokud se studie omezují na populaci, která glukokortikoidy užívá pro zánětlivá onemocnění (11–13). V rozsáhlé longitudinální kohortové studii více než 12 000 pacientů s revmatoidní artritidou byl hodnocen vztah mezi expozicí glukokortikoidům a vý-

skytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) po průměrnou dobu sledování 8,7 roku (14). Pacienti užívající > 5 mg/den prednisolonu měli vyšší riziko MACE ve srovnání s pacienty, kteří glukokortikoidy neužívali (upravený poměr rizik [HR] 2,20), přičemž riziko se zvyšovalo při střednědobém (do 180 dnů) a dlouhodobém (> 180 dnů) užívání. Riziko MACE se významně nelišilo u pacientů užívajících méně než 5 mg prednisolonu ve srovnání s pacienty neužívajícími glukokortikoidy. Tyto závěry korelují s výsledky zmiňovanými v úvodu.

Arytmie – v několika studiích byla zjištěna souvislost užívání glukokortikoidů s rizikem fibrilace a flutteru síní (15). V populační studii bylo současné užívání glukokortikoidů častější u 20 221 pacientů s fibrilací nebo flutterem síní ve srovnání s kontrolami (6,4 % oproti 2,6 %) (16). Současné užívání glukokortikoidů bylo spojeno s významně zvýšeným rizikem fibrilace nebo flutteru síní ve srovnání s těmi, kteří glukokortikoidy nikdy neužívali (upravený poměr šancí [OR] 1,9). Riziko bylo zvýšené u nových uživatelů a dlouhodobých uživatelů, ale nikoliv u bývalých uživatelů (OR 3,6, 1,7 a 1,0) a nesouviselo s tím, zda bylo přítomno plicní či kardiovaskulární onemocnění. U glukokortikoidů byla rovněž hlášena sinusová bradykardie, zejména při vyšším „pulzním“ dávkování (17). U ojedinělých pacientů, kterým byly podávány pulzní infuze glukokortikoidů (methylprednisolon 1 g/den v několika infuzích), byly hlášeny závažné nežádoucí kardiovaskulární toxicity, včetně náhlé smrti (18). V mnoha z těchto případů však bylo obtížné určit, zda tento nežádoucí účinek lze přičíst spíše glukokortikoidům, nebo základnímu onemocnění, které si léčbu vyžádalo. Proto je u pacientů s významným srdečním onemocněním, kteří jsou léčeni pulzní glukokortikoidní terapií, zejména u těch, kteří užívají diuretika, jejichž užívání může být rovněž spojeno s poruchami elektrolytů, indikováno monitorování srdce.

Plicní embolie a žilní trombotické příhody – u pacientů léčených glukokortikoidy v denní klinické praxi nejsou zdaleka vzácné. Rovněž literatura dokládá, že glukokortikoidy mohou být spojeny se zvýšeným rizikem plicní embolie a žilní trombózy (VTE). V retrospektivní studii, která srovnávala 648 pacientů chronicky užívajících glukokortikoidy pro astma s běžnou populací, se ukázalo, že jak těžké astma, tak perorální glukokortikoidy jsou nezávislými rizikovými faktory pro plicní embolii (HR 3,33, 95% CI 1,16–9,93 a 2,82, 95% CI 1,09–7,30) (19). Dvě velké retrospektivní studie využívající národní registry ve Spojených státech zjistily zvýšené riziko VTE. Kohortová studie hodnotila riziko VTE

u 27 452 dospělých osob užívajících krátkodobě (tj. méně než 30 dní) glukokortikoidy po dobu tří let. Během 30 dnů užívání glukokortikoidů byla zaznamenána zvýšená míra výskytu VTE (poměr incidence 3,33, 95% CI 2,78–3,00), která se pak během následujících 31 až 90 dnů snížila (20). Jiná analýza 94 620 neurochirurgických pacientů zjistila, že glukokortikoidy byly spojeny se zvýšeným rizikem plicní embolie (OR 1,47, 1,13–1,90) a hluboké žilní trombózy (OR 1,55, 1,28–1,87) během 30 dnů po operaci (21).

Hyperlipidemie – předpokládá se, že účinek glukokortikoidů na aterosklerotické cévní onemocnění je částečně zprostředkovan zvýšenou hladinou nefunkčních lipoproteinů. Studie analyzující vliv glukokortikoidů na hyperlipidemii však mají nejednotné výsledky a jejich interpretace je komplikována obtížným odlišením účinků způsobených aktivitou onemocnění od účinků přímo souvisejících se samotnými léky. Studie u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) ukázaly, že nepříznivé účinky glukokortikoidů na lipidový profil jsou závislé na dávce a vyskytují se pouze při dávkách prednisolonu vyšších než 10 mg/den (22).

V souvislosti s tímto tématem nelze nezmínit, že snížení kardiovaskulárního rizika spočívá zejména u revmatických chorob v efektivní léčbě základní choroby. Revmatologické společnosti mají vypracovaná detailní doporučení obsahující principy léčby cílená právě na snížení kardiovaskulárního rizika u jednotlivých revmatických chorob (23).

Jak již bylo uvedeno v úvodu, glukokortikoidy mají celé spektrum i dalších nežádoucích účinků, komplexní pohled na tuto širokou problematiku a praktické aspekty přinesl časopis Vnitřní lékařství i v minulosti (24).

Závěr

- Dlouhodobá léčba glukokortikoidy zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod, které proporcionálně narůstá s dávkou a délkou léčby.
- Kortikosteroidy zároveň snižují aktivitu autoimunitní choroby, která často představuje zvýšené kardiovaskulární riziko sama o sobě.
- Je kladen důraz na včasné snížení dávky a délky kortikoidní terapie při dosažení remise, a zvážit alternativní možnosti terapie. Kortikoidy nadále zůstávají neodmyslitelnou léčbou v řadě indikací.
- Snížení kardiovaskulárního rizika neznamena jen obezřetnost stran kortikoidů. Současně je nutné monitorovat a řádně intervenovat rizikové faktory.

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 IGA_UP_LF_2024_04 a MZ ČR RVO FNOL-009889. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5 Suppl 68):S-5-12.
2. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naive patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1522-9.
3. Smith DJF, Prabhudev H, Choudhury S et al. Prednisolone has the same cardiovascular risk profile as hydrocortisone in glucocorticoid replacement. *Endocr Connect*. 2017;6(8):766-72.
4. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int*. 1987;31(5):1213-24.
5. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24.
6. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2020;192(12):E295-E301.
7. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):72-5.
8. Palmowski A, Boers M, Kirwan J et al. The Effect of Low-Dose Glucocorticoids Over Two Years on Weight and Blood Pressure in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2024;177(4):546-7.
9. Whitworth JA. Adrenocorticotropic and steroid-induced hypertension in humans. *Kidney Int Suppl*. 1992;37:534-7.

10. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90(8):859-65.
11. Ajeganova S, Svensson B, Häfström I et al. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004259.
12. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003432.
13. Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):68-75.
14. So H, Lam TO, Meng H et al. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(11):1387-93.
15. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016-20.
16. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. *Arch Intern Med*. 2009;169(18):1677-83.
17. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*. 2007;119(3):e778-82.
18. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ et al. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt 1):768-73.
19. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J*. 2013;42(3):655-61.
20. Waljee AK, Rogers MA, Lin P et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.
21. Lieber BA, Han J, Appelboom G et al. Association of Steroid Use with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: A National Database Analysis. *World Neurosurg*. 2016;89:126-32.
22. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-9.
23. Drosos GC, Vedder D, Houben E et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-79.
24. Kršek M. [Systemic glucocorticoids treatment: practical view]. *Vnitř Lek*. 2015;61(10):905-13.



2. kongres diabetologie pro praxi

12. 2. 2025
PARKHOTEL
PLZEŇ

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- **DIABETES MELLITUS A TĚHOTENSTVÍ**
Garanti: MUDr. Daniela Čechurová,
as. MUDr. Vladimír Korečko
- **DIABETES MELLITUS A CHIRURGIE**
Garanti: prof. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.,
MUDr. Viktor Zlocha
- **DIABETES MELLITUS
A POSUDKOVÁ ČINNOST**
Garanti: MUDr. Bc. Petra Sládková, Ph.D.,
MUDr. Jan Brož, Ph.D.
- **KAZUISTIKY Z PRAXE**

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2024: **700 Kč**
- při registraci do 6. 2. 2025: **900 Kč**
- při registraci od 7. 2. 2025: **1 100 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva pro předplatitele časopisů
vydavatelství Solen na rok 2025**



www.visitplzen.eu

MÍSTO KONÁNÍ

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

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o.,
v odborné spolupráci
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Markéta Slezáková
slezakova@solen.cz
+420 721 135 146

Zánět a kardiovaskulární kontinuum

Peter Wohlfahrt

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Cílem předkládaného přehledového článku je poukázat na zásadní vliv zánětu při vzniku a komplikacích arteriální hypertenze i kardiovaskulárních onemocnění. Použití specifické protizánětlivé terapie, jako je kanakinumab nebo kolchicin, sice snižuje kardiovaskulární riziko, ale zvyšuje riziko infekčních komplikací. Ovlivnění tradičních rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a kouření, nabízí bezpečnou cestu snížení kardiovaskulárního rizika a systémového zánětu. V oblasti antihypertenzní terapie ACEi vynikají ve schopnosti redukovat systémový zánět. Protože arteriální hypertenze i systémový zánět vedou k cévnímu a orgánovému poškození, je důležité neodkládat nasazení antihypertenzní terapie a včas dosáhnout kontroly krevního tlaku.

Klíčová slova: hypertenze, zánět, KV prevence, fixní kombinace, včasná léčba.

Inflammation and the cardiovascular continuum

The aim of this review article is to highlight the crucial impact of inflammation on the development and complications of arterial hypertension and cardiovascular diseases. The use of specific anti-inflammatory therapies, such as canakinumab or colchicine, indeed reduces cardiovascular risk but also increases the risk of infectious complications. Addressing traditional risk factors, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, and smoking, offers a safe pathway to reduce cardiovascular risk and systemic inflammation. In the realm of antihypertensive therapy, ACE inhibitors excel in their ability to reduce systemic inflammation. Since both arterial hypertension and systemic inflammation lead to vascular and organ damage, it is important to initiate antihypertensive therapy without delay and achieve early blood pressure control.

Key words: hypertension, inflammation, cardiovascular prevention, fixed combinations, early treatment.

Zánět a ateroskleróza

Patofyziologie

Zánět se uplatňuje ve všech fázích aterosklerózy (1). V iničiálních stadiích aterosklerózy zánět vede k endoteliální dysfunkci, která zvyšuje propustnost cévní stěny pro lipidové částice a zánětlivé buňky. Následně jsou lipidové částice fagocytovány buňkami monocyto-makrofágového systému (součást vrozené imunity) a mění se na pěnové buňky. Pěnové buňky produkují prozánětlivé cytokiny, které potencují zánět (Obr. 1). Z buněk vrozené imunity se v procesu aterosklerózy uplatňují hlavně prozánětlivé Th1 lymfocyty, které produkují interferon gama. Ten je významným aktivátorem klíčového bodu zánětu, který se nachází v cytosolu makrofágů – inflamazóm NLRP3. Aktivace inflamazómu NLRP3 spouští zánětlivou kaskádu: interleukin 1 → interleukin 6 → CRP.

Zánět v aterosklerotickém plátu vede k jeho destabilizaci. Vlivem metaloproteináz zánět ztenčuje fibrinovou čepičku a zvětšuje lipido-

vé a nekrotické jádro. Proto jsou zánětlivé pláty náchylnější k ruptuře a fisuraci, s následným vznikem trombu. Přitom prokoagulační vliv zánětu potencuje velikost trombu na komplikovaném plátu. Naopak redukce zánětu v cévní stěně stabilizuje aterosklerotické pláty zmenšením lipidového jádra a zesílením fibrinové čepičky. To snižuje riziko aterotrombotických komplikací, jako jsou infarkt myokardu a mozková mrtvice. Proto je redukce zánětu v cévní stěně důležitým cílem v rámci kardiovaskulární prevence.

Systémový zánět a ateroskleróza

Chronický zánět urychluje proces aterosklerózy. Důkazem je zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickým onemocněním. Osoby s autoimunitním onemocněním, jako je revmatoidní artritida, systémový lupus, psoriáza, Gravesova-Basedowova nemoc i polymyalgia revmatica, mají častěji koronární aterosklerózu a vyšší kardiovaskulární riziko i po korekci na tradiční rizikové faktory (2). Proto

MUDr. Peter Wohlfahrt, PhD.

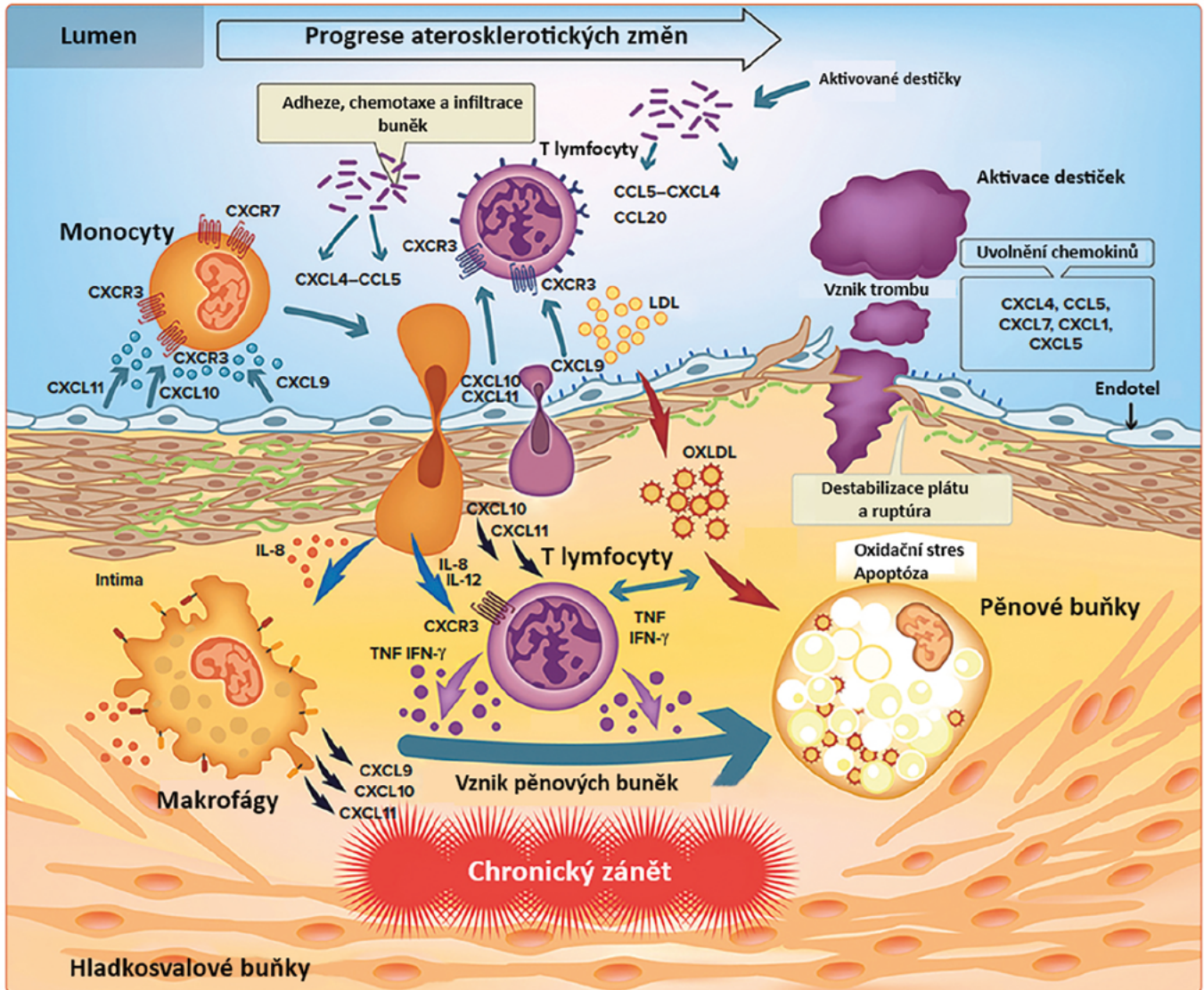
Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha
peter.wohlfahrt@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(6):370-375

Článek přijat redakcí: 28. 5. 2024

Článek přijat po recenzích: 15. 7. 2024

Obr. 1. Zánět v procesu aterosklerózy



Source: Szentes et al. 2018.²⁰ Reproduced from Frontiers under a Creative Commons (CC BY 4.0) licence.

tabulky SCORE2, které používají tradiční rizikové faktory pro klasifikaci kardiovaskulárního rizika, podceňují riziko pacientů s autoimunitním onemocněním. Pro zohlednění zvýšeného rizika vyplývajícího z chronického subklinického zánětu se doporučuje násobit kalkulované riziko 1,5násobně.

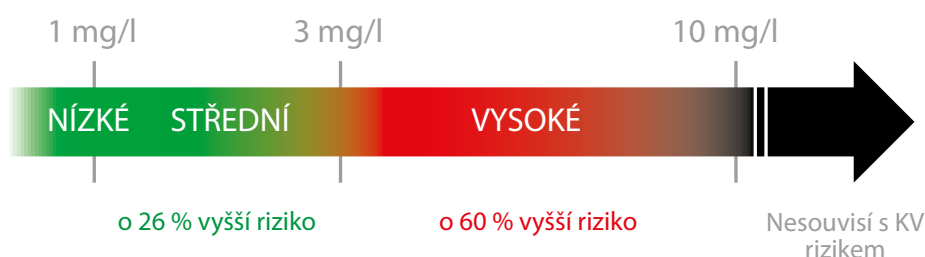
Příkladem dalšího chronického subklinického zánětu, který ovlivňuje kardiovaskulární riziko, je periodontitida. Osoby s periodontitidou mají o 28 % procent vyšší riziko vzniku infarktu myokardu a 1,9–2,7násobně zvýšené riziko mozkové mrtvice (3). Podobně se

zánět uplatňuje i v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění osob s chronickým ledvinovým onemocněním a chronickou obstrukční plicní nemocí.

Zánětlivé parametry predikují kardiovaskulární riziko

Ke stratifikaci kardiovaskulárního rizika se používá vysoce senzitivní CRP (hsCRP), které je senzitivnější než běžně používané CRP. Podle metaanalýzy 23 studií je CRP nezávislým prediktorem rizika koronární nemoci (Obr. 2) (4).

Obr. 2. Vysoce senzitivní CRP a kardiovaskulární riziko



Inhibice zánětu snižuje kardiovaskulární riziko

Prvním důkazem benefitu redukce systémového zánětu byla randomizovaná studie JUPITER u osob s hodnotou LDL cholesterolu pod 3,4 mmol/l, ale hsCRP nad 2 mg/l. Ve srovnání s placebem rosuvastatin v dávce 20 mg snížil LDL cholesterol o 50 % a hsCRP o 37 %. To vedlo ke snížení primárního kombinovaného cíle (infarkt myokardu, mozková mrtvice, revaskularizace, nestabilní angina pectoris a kardiovaskulární úmrtí) o 44 % a rizika úmrtí o 20 % (5).

Protože nebylo jasné, jestli benefit intervence souvisel s redukcí LDL cholesterolu nebo hsCRP, vznikla studie CANTOS s použitím monoklonální protilátky proti interleukinu-1 β . Kanakinumab neměl vliv na hladinu LDL cholesterolu, ale snižoval hs-CRP v závislosti na dávce až o 41 %. Kanakinumab v nejvyšší dávce snížil riziko primárního endpointu (infarkt myokardu, mozková mrtvice, kardiovaskulární úmrtí) o 15 %. To potvrdilo hypotézu, že redukce chronického zánětu snižuje kardiovaskulární riziko. Na druhou stranu ale inhibice interleukinu-1 β zvýšila riziko úmrtí na infekci a sepsi (6).

Dalším lékem, který inhibicí inflamazomu snižuje systémový zánět, je kolchicin. Ve studii LoDoCo2 u pacientů s chronickou koronární nemocí srdce 0,5 mg kolchicinu denně snížilo primární kombinovaný cíl (IM, CMP, koronární revaskularizace, kardiovaskulární mortalita) o 18 % (7). Použití kolchicinu ale zvyšovalo nekardiovaskulární mortalitu. Podobně ve studii COLCOT u pacientů do 30 dnů po IM kolchicin snížil riziko primárního kombinovaného cíle o 13 %, ale zvyšoval riziko pneumonie (8). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti použití kolchicinu můžeme zvážit (třída doporučení IIb) u pacientů po IM s nedostatečnou kontrolou ostatních rizikových faktorů nebo u pacientů po opakovaných kardiovaskulárních příhodách.

Zánět a další kardiovaskulární onemocnění

Kromě aterosklerózy se zánět významně uplatňuje i v procesu dalších kardiovaskulárních nemocí, jako jsou aortální stenóza, fibrilace síní a srdeční selhání.

Proces vzniku aortální stenózy je podobný ateroskleróze. V iničiální části se uplatňuje endoteliální dysfunkce, infiltrace LDL a lipoproteinem (a) a zánět. V propagační fázi se intersticiální buňky mění na osteoblastům podobné buňky, které vytvářejí kalciová depozita. Na rozdíl od aterosklerózy hypolipidemická terapie neovlivňuje progresi aortální stenózy. Některé studie naznačují, že použití ACEi může zpomalit progresi aortální stenózy (9, 10).

Zánět a arteriální hypertenze

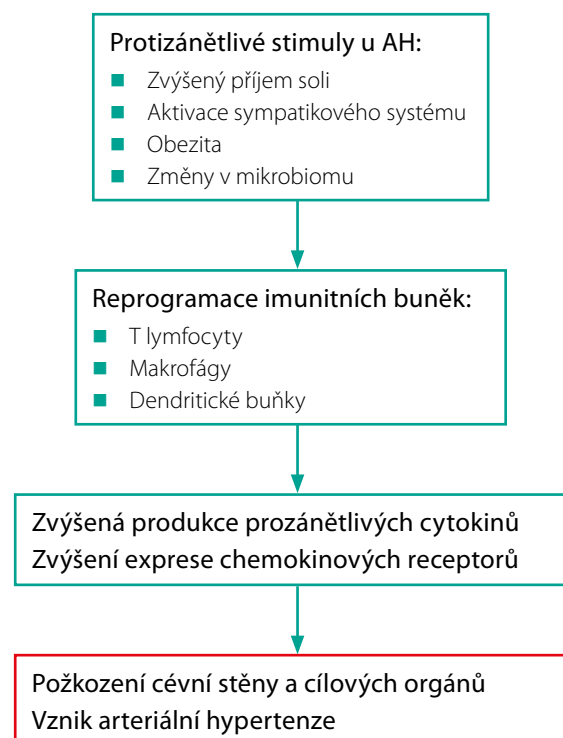
Recentní data poukazují na stěžejní vliv imunitních buněk, cytokinu a chemokinu, při vzniku, progresi a komplikacích arteriální hypertenze (AH) (11). Neoantigeny, aktivace NLRP3 inflamazomu, cytokiny (IL-6, IL-15, IL-18 a IL-21), aktivace sympatiku a zvýšený příjem soli sehrávají hlavní roli při aktivaci imunitního systému osob s AH. U osob s primární AH se plazmatické hladiny CRP, IL-6, TNF a dalších cytokinů zvyšují se stoupající hodnotou krevního tlaku. Proto je AH považována za systémový zánětlivý stav. Aktivované imunitní buňky následně migrují do cílových orgánů, jako cévní stěna, ledviny, srdce a mozek, kde uvolňují efektorové cytokiny a vedou k vzestupu krevního tlaku, vaskulární

remodelaci, renálnímu i kardiálnímu poškození, způsobují kognitivní dysfunkci a demenci. Obrázek 3 zobrazuje imunitní procesy podílející se na vzniku arteriální hypertenze a jejích komplikací.

Vztah mezi zánětem a arteriální hypertenzí je oboustranný. Proto systémový zánět zvyšuje riziko vzniku AH. Je to vysvětlováno sníženou dostupností oxidu dusnatého, který vede k endoteliální dysfunkci a zvýšené cévní kontraktilitě. Systémový zánět dále ovlivňuje renální exkreci sodíku a vody a vede k renální fibróze. Riziko rozvoje AH se zvyšuje s narůstající hladinou CRP, IL-6 a poměrem neutrofilů k lymfocytům. Proto osoby se systémovým zánětem mají zvýšené riziko vzniku AH. Například riziko vzniku AH je o 90 % vyšší u osob s psoriatickou artritidou, o 50 % vyšší u revmatoidní artritidy a o 22 % vyšší u periodontitidy. V randomizované studii osob s periodontitidou vedlo zlepšení gingiválního zdraví již po 2 měsících k poklesu systémového zánětu, snížení systolického tlaku o 11 mm Hg a diastolického tlaku o 8 mm Hg (12). Proto vzniklo doporučení stomatologického vyšetření k vyloučení periodontitidy u pacientů s arteriální hypertenzí a kontroly krevního tlaku u osob se známou periodontitidou (13).

Z uvedeného vyplývá, že redukce chronického subklinického zánětu je důležitým cílem kardiovaskulární prevence a léčby arteriální hypertenze. Podle meta-analýzy 32 randomizovaných studií použití ACEi snižuje plazmatickou hladinu CRP, IL-6 a TNF- α , zatímco sartany nemají vliv na hladinu CRP a TNF- α (14). Podle meta-analýzy má nejvýznamnější protizánětlivý efekt perindopril a enalapril. (Obr. 4). Rozdílný efekt na systémový zánět může částečně vysvětlit superioritu ACEi ve srovnání se sartany u pacientů po IM (15) a se srdečním selháním. Proto ESC doporučuje u pacientů po IM a se srdečním selháním použití ACEi s náhradou sartany pouze u osob netolerujících ACEi.

Obr. 3. Imunitní procesy podílející se na vzniku arteriální hypertenze



PRESTANCE®

perindopril arginin / amlodipin

DRŽÍ HYPERTENZI POD KONTROLOU

ORIGINÁLNÍ
PRESTANCE
120 TBL



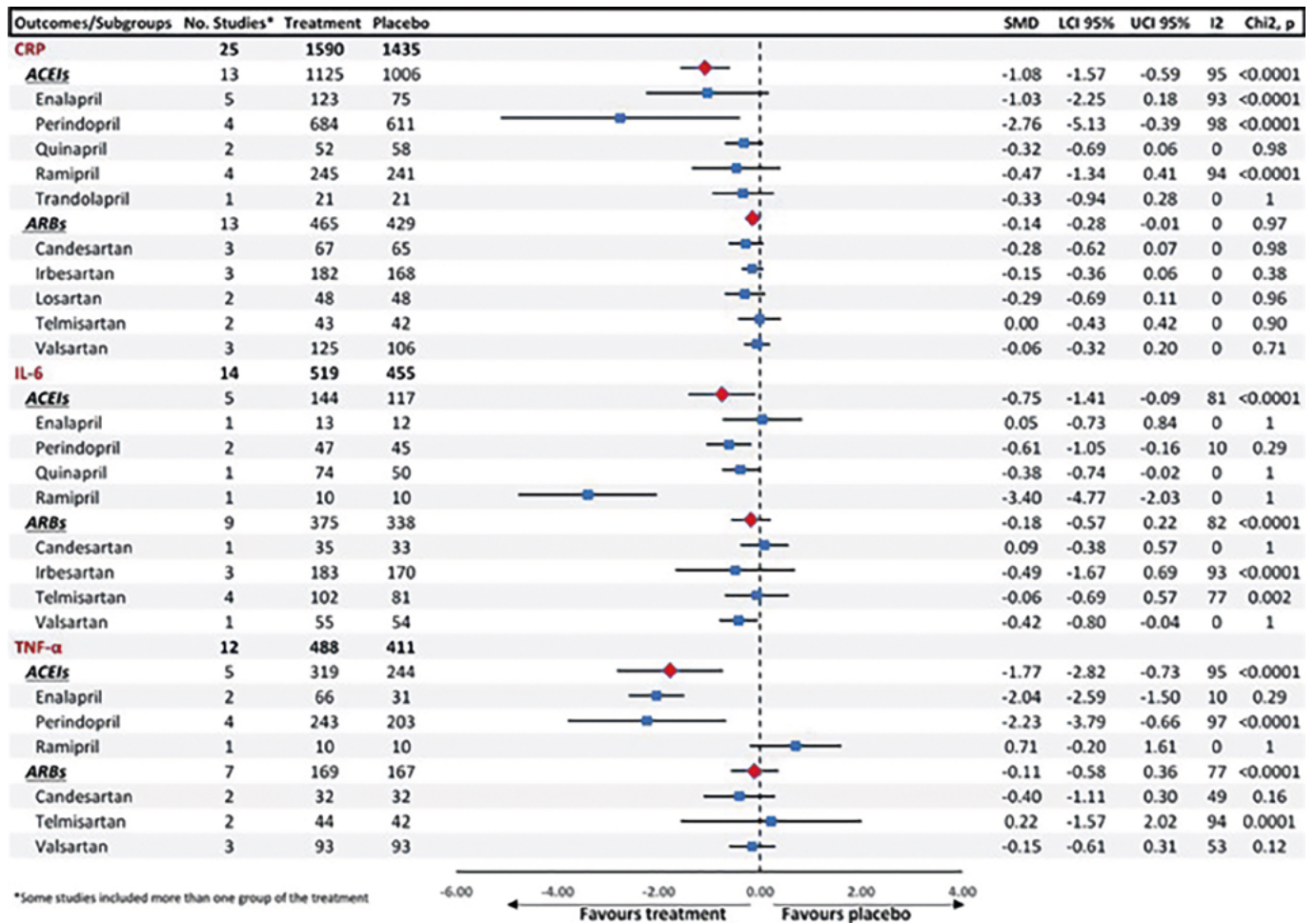
Zkrácená informace o přípravku PRESTANCE®. SLOŽENÍ*: Tablety Prestance 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg obsahují 5 mg perindoprilu argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 5 mg per/10 mg amlo, 10 mg per/5 mg amlo; 10 mg per/10 mg amlo. Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy. **INDIKACE**:** Substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podáváním současně v téže dávce. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Jedna tableta denně v jedné dávce, ráno před jídlem. Prestance není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti:** časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek není vhodný pro pacienty s clearancem kreatininu < 60 ml/min. **Porucha funkce jater:** individuální titrace volně kombinace amlodipinu a perindoprilu. **Pediatrická populace:** použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE**:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE či dihydropyridonové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza angioedému související s předchozí terapií inhibitory ACE, dědičný nebo idiopatický angioedém, 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění*, Těhotenství a kojení*), současné užívání přípravku Prestance s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1.73 m²) (viz body Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*), závažná hypotenze, šok včetně kardiogenního šoku, obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Prestance nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body Interakce* a Zvláštní upozornění*), mimolehňá léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **UPOZORNĚNÍ*:** **Zvláštní upozornění:** **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace: dočasně vysadit léčbu před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. **Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou abopurinem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšené riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Opatření pro použití:** **Hypotenze:** u pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze sledovat krevní tlak, renální funkce a hladinu draslíku (se sníženým objemem nebo se závažnou renin-dependentní hypertenzí) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním. Přechodná hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podávání dalších dávek, jakmile krevní tlak stoupá po zvýšení objemu. **Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:** podávat s opatrností. **Srdeční selhání:** používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním. **Renální poskazení:** monitorování draslíku a kreatininu; individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku, pokud Clcr < 60 ml/min). U pacientů se stenózou renální arterie může dojít ke zvýšení urey v krvi a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze existuje riziko závažné hypotenze a renálního selhání. **Renální selhání:** amlodipin není dialyzovatelný. **Hepatální selhání:** včasně, podání inhibitorů ACE mělo včasně souvislost se syndromem počínající cholestatickou žloutenkou a progresujícími až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí; ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Porucha funkce jater:** při závažném poškození jater pomalu titrovat dávku a pečlivě monitorovat hodnoty pacienta. **Černá populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproduktivní kašel.** **Operace/anestezie:** vysadit léčbu den před zákeřem. **Hyperkalemie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renálního selhání, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidoza a současné užívání kalium-šetřících diuretik a soli obsahujících draslík a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Diabetici:** během prvního měsíce monitorovat glykémii. **Hypertenzní krize:** bezpečnost a účinnost nejsou stanovena. **Starší pacienti:** dávku zvyšovat s opatrností. **Intolerance galaktózy/malabsorpce glukózy/galaktózy/ vrozený deficit laktázy:** lék nemá být užíván. **INTERAKCE**:** **Kontraindikace:** aliskiren u diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin, mimolehňá léčba, sakubitril/valsartan. **Současné užívání se nedoporučuje:** draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku, lithium, estramustin, dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitový džus, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren (u jiných pacientů, než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin). **Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:** nesteroidní antilopogistika (NSAD) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den, anti-diabetika (inzulín, perorální anti-diabetika), draslík-šetřící diuretika, draslík-šetřící diuretika (eplerenon, spironolaktón), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), induktory CYP3A4 (rifampicin, těžkáka tečkovaná), inhibitory CYP3A4, baklofen. **Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:** symptomatimetika, zlato, takrolimus, antihypertenziva, vazodilatancia, kortikosteroidy, tetrakosaktid, alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin), amifostin, trojcyklická antidepresiva, antipsychotika, anestezika, cyklosporin, simvastatin, další léky s antihypertenzními vlastnostmi. **Léky vyvolávající hyperkalemii:** aliskiren, soli draslíku, draslík-šetřící diuretika (např. spironolaktón, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Prestance s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ**:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA**:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů zaznamenaný reverzibilní biochemický změny v hlavičce spermií. **ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE**:** Může být zhoršena v případě závratí, bolesti hlavy, únavy, malátnosti nebo nevolnosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**:** **Velmi časté:** otok. **Časté:** somnolence, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpacie, zčervenání, hypotenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie. **Méně časté:** ezoinflie, tachykardie, vaskulitida, hypersenzitivita, hypoglykémie, hyperkalemie, hyponatremie, nespavost, poruchy náldy (včetně úzkosti), deprese, porucha spánku, třes, hyperstezie, synkopa, nemita, bronchospasmus, kašel, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atrální fibrilace), sucho v ústech, angioedém tváře, končetin, rtů, slznice, jazyka, glositis a/nebo hrtanu, alopecie, purpura, zabarvení kůže, hyperhidróza, kopřivka, fotosenzitivní reakce, perifiditida, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, periferní otok, bolest na hrudi, bolest, malátnost, pyrexie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení hladiny urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** stav zmatenosti, zhoršení posrůžy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)***, akutní renální selhání**, anurie/digurie**, **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, trombocytopenie, hemolytická anemie s defektem enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH, snížení hemoglobinu a hematokritu, hyperglykemie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, infarkt myokardu, arytmie, cévní mozková příhoda - pravděpodobně sekundární v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů, ezoinflie pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, hepatitida buď cytolytická nebo cholestatická, zvýšení jaterních enzymů (v souvislosti s cholestázou), Quinkeho edém, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida. **Není známo:** Raynaudův fenomén, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), toxická epidermální nekrolýza. **PŘEDÁVKOVÁNÍ**:** Nekardiogenní plicní edém byl včasně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilací podporu. **Včasná resuscitací opatření (včetně hyperventilace, K udržení periferu a srdečního výdeje mohou být spouštěcí faktory**.** **VLASTNOSTI**:** Aliskiren, soli draslíku, draslík-šetřící diuretika (např. spironolaktón, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym – ACE), Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů patřící do skupiny dihydropyridinů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **BALENÍ**:** Balení 30, 90 a 120 tablet Prestance v sáčcích 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrací číslo: 58/203-206/08-C. Datum poslední revize textu: 5. 7. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách a je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pdu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel. 222 118 111, www.servier.cz**

*pro úplnou informaci si prosím přečtete celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Prestance

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you

Obr. 4. Vliv ACEi a sartanů na systémový zánět



Implikace pro klinickou praxi

Osoby s chronickým systémovým zánětem mají zvýšené kardiovaskulární riziko. I samotná arteriální hypertenze je spojená chronickým zánětem. Přitom míra zánětu je přímo úměrná tíži arteriální hypertenze. Včasná kontrola krevního tlaku nabízí příležitost, jak současně snížit systémový zánět i kardiovaskulární riziko. V tomto ohledu mají unikátní pozici ACEi, které kromě redukce tlaku ovlivňují i systémový zánět. Patofyziologickým vysvětlením je zřejmě ovlivnění hladiny angiotenzinu II, jako silného prozánětlivého faktoru, jehož hladinu snižují pouze ACEi, nikoliv sartany. Ve studii pacientů s arteriální hypertenzí snížil perindopril parametry zánětu již po 4 týdnech terapie (16). Redukce zánětu zlepšuje endoteliální funkci. V subanalýze studie EUROPA perindopril pozitivně ovlivnil funkci endotelu – snížil apoptózu endoteliálních buněk a zvýšil produkci a aktivitu NO syntázy u pacientů se stabilní koronární nemocí srdce (17).

Protizánětlivý efekt ACEi může částečně vysvětlit jejich pozitivní vliv na prognózu. Na rozdíl od sartanů ACEi snižují jak riziko vzniku infarktu myokardu, tak i riziko úmrtí (18). Podle doporučení (19) je důležité dosáhnout kontroly krevního tlaku do 3 měsíců od zahájení terapie. Proto je důležité u většiny pacientů použít dvojkombinaci antihypertenziv.

Správná volba léčby od začátku a adherence jsou základními kameny pro úspěšnou léčbu AH i lepší KV prognózu. Ve srovnání s iniciální monoterapií použití fixní kombinace od začátku snižuje kardiovaskulární riziko v prvním roce o 56 % (20). S ohledem na chronický zánět se jeví jako ideální kombinace ACEi s kalciových blokátorem nebo thiazidům podobným diuretikem.

Závěr

Chronický subklinický zánět zvyšuje riziko vzniku arteriální hypertenze a podílí se na vzniku a komplikacích kardiovaskulárních onemocnění. Proto je důležitým cílem kardiovaskulární prevence redukce chronického zánětu, která vede ke snížení kardiovaskulárního rizika. Použití specifické protizánětlivé terapie jako kanakinumab nebo kolchicin sice snižuje kardiovaskulární riziko, ale zvyšuje riziko infekčních komplikací. Ovlivnění tradičních rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a kouření, nabízí bezpečnou cestu snížení kardiovaskulárního rizika a systémového zánětu. V oblasti antihypertenzní terapie ACEi vynikají schopností redukovat systémový zánět. Protože arteriální hypertenze i systémový zánět vedou k cévnímu a orgánovému poškození, je důležité nasazení antihypertenzní terapie neodkládat a včas dosáhnout kontroly krevního tlaku.

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

LITERATURA

1. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019;8.
2. Mortensen Martin B, Jensen Jesper M, Rønnow Sand Niels P, et al. Association of Autoimmune Diseases With Coronary Atherosclerosis Severity and Ischemic Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83:2643-2654.
3. Fagundes NCF, Almeida A, Vilhena KFB, et al. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:519-532.
4. Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-495.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1119-1131.
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-1847.
8. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505.
9. Wakabayashi K, Tsujino T, Naito Y, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors is associated with slow progression of mild aortic stenosis in Japanese patients. *Heart Vessels*. 2011;26:252-257.
10. Bull S, Loudon M, Francis JM, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:834-841.
11. Guzik TJ, Nosalinski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024.
12. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J*. 2019;40:3459-3470.
13. Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F, et al. Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30:7-16.
14. Awad K, Zaki MM, Mohammed M, Lewek J, Lavie CJ, Banach M. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:1808-1823.
15. Lee JG, Joo SJ, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2023;18:e0281460.
16. Madej A, Dąbek J, Majewski M, Szuta J. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56:393-399.
17. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular Research*. 2007;73:237-246.
18. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. 2017;135:2088-2090.
19. Mancia G, Kreutz R, Brunström 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.
20. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3654-3661.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Závratě

5 2024

ODBORNÝ PROGRAM

- **Pacient s akutní závratí v ordinaci praktického lékaře**
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Klinické vyšetření pacienta se závratí – doporučený postup**
MUDr. Michaela Danková
- **Polohové závratě – diagnostika a léčba** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Praktická část: Demonstrace základního vyšetření závrativého pacienta a nácvik polohových manévrů BPPV**
MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
březen 2024
až únor 2025
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER
KURZU



Nové postupy v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie

Miloš Kubánek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Pod fenotypem hypertrofické kardiomyopatie (HCM) se skrývá skupina onemocnění různé etiologie. Nejčastěji má HCM obraz typické sarkomerické formy s hyperkontraktilitou hypertrofické levé komory, poruchou diastolické funkce a variabilním výskytem obstrukce výtokového traktu levé komory. Méně často se jedná o fenokopie HCM podmíněné infiltrativními nebo střádavými onemocněními myokardu, jako jsou srdeční amyloidózy nebo některé vrozené metabolické poruchy (Fabryho nemoc, glykogenózy atd.). Cílem práce je popis diagnostických kritérií HCM a doporučených postupů pro detekci obstrukce v dutině levé komory. Rozebíráme diagnostiku fenokopíí HCM onemocnění, ke které přispívá identifikace varovných klinických známek (tzv. red-flags). Dalšími metodami pro identifikaci fenokopíí HCM je provedení standardizovaného laboratorního screeningu, komplexní magnetické rezonance srdce a molekulárně-genetického vyšetření při záchytu onemocnění. Cílem diagnostického postupu je tedy potvrzení diagnózy HCM, identifikace etiologie a přítomnosti či absence obstrukční patofyziologie daného případu HCM, jejichž znalost umožní individualizovanou léčbu onemocnění. Diskutována jsou také doporučení pro screening HCM v rodinách.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, genetické testování, zobrazovací metody.

New approaches in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) represents a heterogeneous group of diseases. The most common form of HCM is the phenotype of typical sarcomeric form with a hypercontractile left ventricle, impaired diastolic function and variable occurrence of obstruction in the left ventricle. Less frequently is this morphology related to infiltrative or storage diseases of myocardium like cardiac amyloidosis or inborn metabolic diseases (Anderson-Fabry's disease, glycogenoses, etc). They represent phenocopies of HCM. We aim to describe the diagnostic criteria of HCM and guidelines for detection of obstruction in the left ventricle. In addition, we describe the differential diagnosis of HCM phenocopies, which can be facilitated by identification of clinical warning signs (red-flags). Additional methods for detection of HCM phenocopies represent standardized laboratory screening, complex cardiac magnetic resonance imaging and molecular-genetic genetic testing performed at baseline assessment. The aim of the diagnostic process is thus confirmation of the diagnosis of HCM, elucidation of HCM aetiology and identification of the presence or absence of obstructive pathophysiology in individual HCM cases. This should enable an individualized management of the disease. Finally, familial screening of HCM is discussed.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, genetic testing, imaging methods.

Úvod

Pokrok molekulární biologie, histopatologie a zobrazovacích metod v posledních dekádách značně zdokonalil naše znalosti o příčinách a patofyziologii hypertrofické kardiomyopatie (HCM). Víme, že pod obrazem HCM se skrývá skupina onemocnění různé etiologie. Díky

významným objevům ve farmakoterapii dokážeme některé formy HCM kauzálně léčit. V dalších případech alespoň zvládneme korigovat nebo předcházet komplikace onemocnění, jako jsou obstrukce výtokového traktu, srdeční selhání, fibrilace síní a náhlá srdeční smrt. Cílem tohoto sdělení je poskytnout moderní pohled na diagnostiku HCM.

V úvodu jsou rozebrány současné pohledy na definici a etiologii HCM. V další části je diskutována vlastní diagnostika onemocnění včetně odlišení onemocnění napodobujících typickou sarkomerickou HCM (fenokopie HCM). Výsledkem by mělo být lepší porozumění léčebným možnostem u této heterogenní skupiny onemocnění a jejich správná indikace. Zmíníme také doporučení pro screening v rodinách u jedinců s potenciálně hereditárními formami HCM.

Definice a etiologie onemocnění

Evropská klasifikace kardiomyopatií se při definici onemocnění jednoznačně opírá pouze o morfologická kritéria (1). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 (ESC) (2) je hypertrofická kardiomyopatie (HCM) definována u dospělých jedinců ztluštěním stěny levé komory srdeční (LKS) ≥ 15 mm v jednom nebo více segmentech, které nelze vysvětlit objemovým nebo tlakovým přetížením. Nesmí být tedy přítomna těžší arteriální hypertenze, aortální stenóza nebo koarktace aorty, které by hypertrofii LKS objasnily. Menší ztluštění stěn LKS (13–14 mm) odpovídá diagnóze HCM v případě familiárního výskytu onemocnění, hlavně u genotyp pozitivních příbuzných. HCM je nejčastěji způsobena mutacemi genů kódujících proteiny sarkomery. Patogenní varianty těžkého řetězce srdečního beta-myosinu (MYH7) a myosin vázacího proteinu C3 (MYBPC3), kódující proteiny tlustého filamenta sarkomery, lze detekovat až ve 45 % případů HCM. Naproti tomu geny zodpovědné za strukturu tenkého filamenta jsou postiženy jen v 5 % případů a geny kódující Z-disk sarkomery pouze v 1 % případů (3). Histologickým korelátem sarkomerické formy HCM je hypertrofie kardiomyocytů s jejich nepravidelným uspořádáním (disarray) a intersticiální fibróza. Jako sarkomerická HCM se chová onemocnění také u řady genotyp negativních pacientů, kdy je v popředí hyperkotraktilita LKS se supranormální ejekční frakcí, diastolickou dysfunkcí a v některých případech i s obstrukcí výtokového traktu.

Při definici HCM postavené jen na morfologii srdečních oddílů se však pod touto diagnózou může skrývat široké spektrum onemocnění s odlišnou histopatologií a patofyziologií, než má sarkomerická forma HCM. Ztluštěním stěn LKS splňujícím kritéria HCM se mohou prezentovat infiltrativní onemocnění (srdeční amyloidózy etc.), střádavá onemocnění

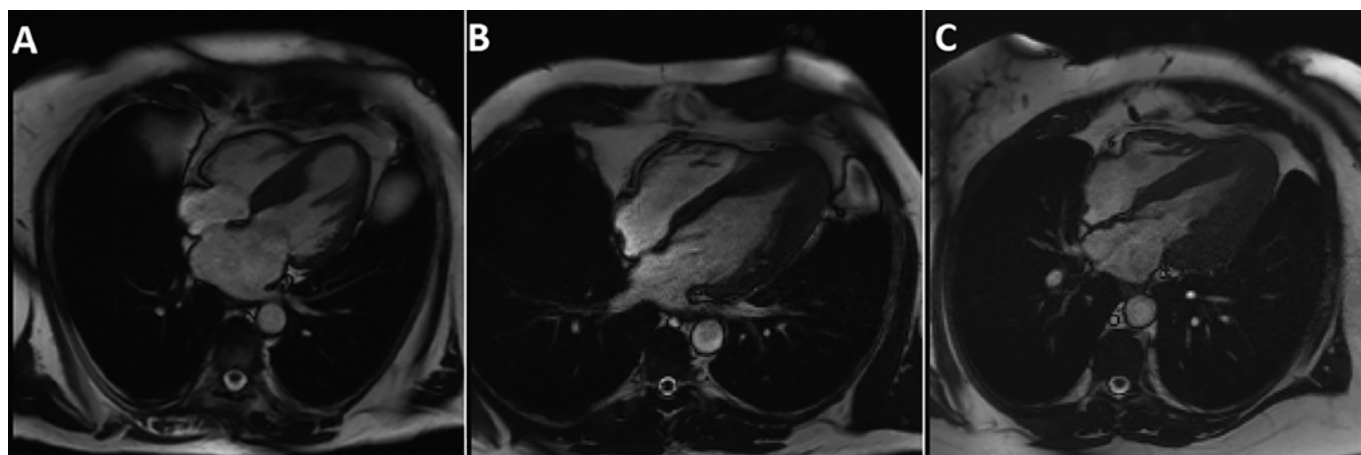
(morbus Fabry, glykogenózy, Danonova nemoc, PRKAG2 asociovaná kardiomyopatie, mukopolysacharidózy etc.), vrozené vývojové vady při RASopatiích (syndrom Noonanové), mitochondriální onemocnění (MELAS syndrom etc.), postižení při nervosvalových onemocněních (FHL1 asociovaná myopatie, Friedreichova ataxie etc.) nebo polékové postižení (anabolika, hydroxychlorochin, takrolimus etc.). Výše uvedená onemocnění oddělují poslední guidelines amerických kardiologických společností (AHA a ACC) od sarkomerické formy HCM (genotyp pozitivní či negativní) a označují je termínem fenokopie HCM (4). Dále se jim však tato doporučení. Fenokopie HCM jsou také zmíněny v doporučeních ESC pro HCM z roku 2014, která odhadují jejich výskyt mezi pacienty s HCM na 5–10 % (5). Poslední evropská guidelines fenokopie HCM jednoznačně nevymezují a řadu onemocnění chybně zařazují mezi formy restriktivní kardiomyopatie (2). Z praktického hlediska je třeba tato onemocnění hledat také mezi pacienty s hypertrofií levé komory srdeční (LKS). Vzhledem k odlišné etiologii, patofyziologii, prognóze a možnostem specifické léčby je třeba fenokopie HCM odlišovat od sarkomerické HCM.

Využití zobrazovacích metod pro diagnostiku HCM a jejich obstrukčních forem

Základní metodou pro diagnostiku HCM je echokardiografie, kdy je třeba zhodnotit tloušťku stěn LKS ve všech dostupných segmentech. Optimální je vyšetření jednotlivých segmentů z krátké osy parasternálně v bazální části LKS, midventrikulárně a apikálně. Magnetická rezonance srdce (CMR) je přínosná při špatné vyšetřitelnosti na echokardiografii, dále pro detekci hypertrofie anterolaterální stěny a apikálních segmentů, apikálních aneurysmat a anomálií papilárních svalů (2). Nejtypičtějším obrazem HCM je asymetrická hypertrofie septa komor s jeho reverzním vyklenováním do dutiny LKS (Obr. 1), následují obraz koncentrické hypertrofie LKS a apikální forma HCM, hypertrofie však může postihovat izolovaně jakýkoliv segment LKS. V minulosti ukázaly studie největší výtežnost molekulární genetiky právě u prvního uvedeného fenotypu (6).

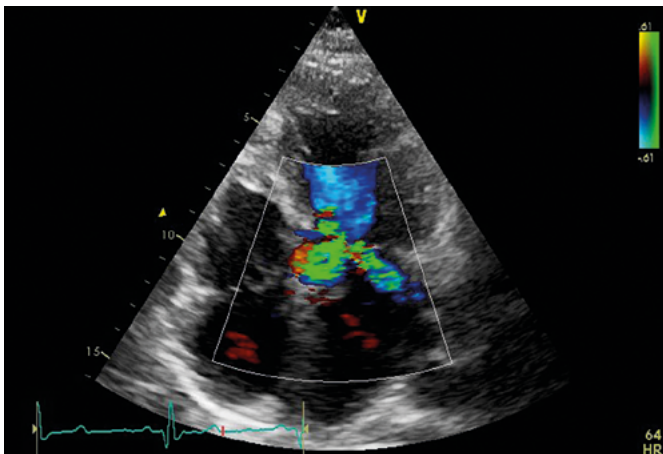
Po vyšetření rozsahu hypertrofie LKS se zaměřujeme na identifikaci obstrukce ve výtokovém traktu LKS (LVOT) nebo v jejích dalších částech (midventrikulárně či apikálně). U třetiny nemocných s HCM je přítomna

Obr. 1. Nejčastější formy hypertrofické kardiomyopatie zachycené magnetickou rezonancí srdce. Panel A zachycuje asymetrickou septální hypertrofii s reverzním vyklenováním septa komor do dutiny levé komory. Tento obraz je typický pro sarkomerické formy HCM. Panel B ukazuje fenotyp s apikální hypertrofií levé komory. Panel C potom ilustruje obraz koncentrické hypertrofie levé komory. Z archivu IKEM

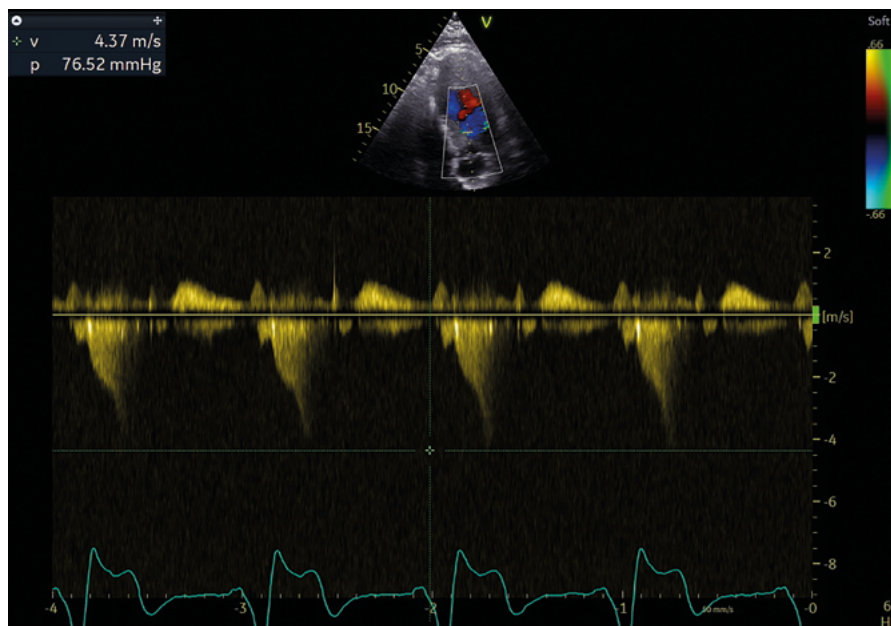


klidová obstrukce ve LVOT (Obr. 2). U další třetiny nemocných je možné odhalit obstrukci LVOT Valsalvovým manévrem, zátěží nebo nitroglycerinem (7). V praxi je třeba provést minimálně provokaci Valsalvovým manévrem. Obstrukce v LVOT je definována jako gradient ve LVOT ≥ 30 mm Hg, hranicí pro nefarmakologickou intervenci je obvykle gradient v LVOT ≥ 50 mm Hg (7). Obstrukci v LVOT guidelines doporučují hodnotit nejenom vleže, ale i v sedě nebo ve stoje, což bývá někdy obtížně proveditelné (2). Při vyšetření obstrukce se zaměřujeme také na detekci dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM), který ve většině případů obstrukci LVOT doprovází. Na přítomnost obstrukce nás může upozornit, i když se nám nepodaří gradient zachytit. Problémem může být kromě špatné vyšetřitelnosti také sumace signálu z LVOT se signálem mitrální regurgitace. Pro stenózu LVOT při HCM je však typický asymetrický šavlovitý charakter průtoku (Obr. 3). V případě valvulární aortální stenózy nebo sumace s mitrální regurgitací je signál symetrický.

Obr. 2. Echokardiografický obraz hypertrofické obstrukční kardiomyopatie se systolickou turbulencí ve výtokovém traktu levé komory srdeční (pod aortální chlopní) a asymetrickým jetem nevýznamné mitrální regurgitace podmíněným systolickým dopředným pohybem předního cípu mitrální regurgitace. Z archivu IKEM



Obr. 3. Kvantifikace významné obstrukce ve výtokovém traktu levé komory pomocí kontinuálního Dopplera. Na rozdíl od valvulární aortální stenózy má signál při subvalvulární obstrukci asymetrický šavlovitý tvar. Z archivu IKEM



Provedení zátěžového testu je doporučováno u symptomatických pacientů s HCM a klidovým gradientem v LVOT pod 50 mm Hg (2, 7). Přítomnost klidové obstrukce LVOT u pacientů HCM byla významným nezávislým prediktorem progresu srdečního selhání a úmrtí ve vztahu k základnímu onemocnění (8). Z prognostických důvodů a vzhledem k možnostem intervence obstrukce proto rozlišujeme obstrukční a neobstrukční formu HCM. Kromě uvedených parametrů se zaměřuje echokardiografické vyšetření také na zhodnocení systolické a diastolické funkce LKS, přítomnost chlopních vad – především mitrální regurgitace a velikost levé síně. Přínos echokardiografie a CMR pro detekci fenokopii HCM bude diskutována v další části sdělení.

Diagnostika geneticky podmíněných fenokopii HCM na základě klinického obrazu

Základní cestou pro diagnostiku fenokopii HCM je hledání varovných známek (red-flags) v klinickém obrazu, v rutinní laboratoři, na EKG a na zobrazovacích metodách. Je třeba hodnotit nejen kardiologickou stránku onemocnění, ale také extrakardiální postižení. Cílem tohoto postupu je na základě fenotypu stanovit etiologickou diagnózu onemocnění s komplexním klinickým pohledem zaměřeným na diferenciální diagnostiku kardiomyopatií (cardiomyopathy-oriented mindset). U všech pacientů s HCM je doporučeno podrobné zhodnocení rodinné anamnézy ve 3–4 generacích a při familiárním výskytu vytvoření rodokmenu. Matrilinéární typ dědičnosti (přenos z ženy na ženu) vyvolává podezření na mitochondriální onemocnění. Pro X-chromozomální typ dědičnosti je typické těžší klinické postižení mužů a absence šíření onemocnění z otce na syna. Postižení u žen bývá při X-chromozomální dědičnosti obvykle mírnější a posouvá se do vyššího věku. Tabulka 1 ukazuje varovné známky nejčastějších geneticky podmíněných fenokopii HCM s manifestací v dospělém věku. Jsou to mitochondriální onemocnění (9), Friedreichova ataxie (10), Danonova nemoc (11, 12), PRKAG2 syndrom (13) a Fabryho nemoc (14). Mezi geneticky podmí-

Tab. 1. Přehled nejčastějších geneticky podmíněných fenokopii hypertrofické kardiomyopatie v dospělém věku kromě srdečních amyloidóz

Skupina onemocnění	Dědičnost/ genetický defekt	Varovné klinické známky (Red Flags)	Specifické nálezy na EKG/ zobrazovacích metodách	Laboratoř
Mitochondriální MELAS syndrom MERRF syndrom Leigh syndrom Barthův syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ■ AR nebo matrilineární ■ Mutace mtDNA nebo jaderné DNA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mentální retardace ■ Sensorineurální hluchota ■ Porucha vize (retinopatie) ■ Ptóza víček ■ Svalová slabost ■ Diabetes mellitus ■ Hypotrofie ■ Stroke-like léze na MR mozku 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krátký PR interval, preexcitace ■ AV blok (Kearns–Sayre syndrom) ■ Vývoj end-stage HCM 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laktátová acidóza ■ Neutropenie (Barthův sy)
Friedreichova ataxie	<ul style="list-style-type: none"> ■ AR ■ Zmnožení tripletů GAA v genu pro frataxin (FXN) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Progresivní ataxie končetin ■ Poruchy chůze ■ Diabetes mellitus ■ Pes cavus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poruchy repolarizace inferolaterálně ■ Snížený nativní T1 na CMR 	—
Danonova nemoc	<ul style="list-style-type: none"> ■ X-vázaná ■ Mutace LAMP2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ U mužů: HCM <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mentální retardace ▪ Myopatie kosterního svalu ▪ Poruchy vize (myopatie, pigmentová retinopatie) ■ U žen: izolovaně HCM či DCM ■ Pravidlem je vývoj end-stage HCM u mužů v 2.–3. decéniu, u žen v 3.–5. decéniu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obraz preexcitace ■ Enormně vysoká voltáž QRS v hrudních svodech u mužů ■ U mužů: HCM s enormní hypertrofií LKS, u žen: HCM či DCM. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ U mužů pravidelně zvýšené CK, AST, ALT. ■ Snížená exprese LAMP2 na leukocytech při průtokové cytometrii
PRKAG2 syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ■ AD ■ Mutace PRKAG2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ > 30% pacientů vyžaduje PM pro avb (Ø věk 37 let), fibrilace síní v mladém věku. ■ Vývoj pokročilého srdečního selhání u >20 % jedinců, NSS až v 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obraz preexcitace u 1/3 pacientů ■ Fibrilace síní ■ AV blok 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zvýšení CK
Fabryho nemoc	<ul style="list-style-type: none"> ■ X-vázaná ■ Mutace GLA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ U mužů progredující postižení více orgánů ■ Gastrointestinální symptomy ■ Angiokeratomy ■ Cornea verticillata ■ Nefropatie ■ Sensorineurální hluchota ■ CMP/TIA ■ Neuropathická bolest 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krátký PR interval ■ V pokročilé fázi avb ■ Pozdní sycení posterolaterálně při CMR ■ Nízký nativní T1 signál i ECV při CMR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Proteinurie ■ Renální insuficience ■ U mužů: významné snížení alfa-galaktosidázy v plazmě a leukocytech ■ Globotriaosyl-sphingosin (lyso-Gb3) ■ U žen: Sekvence GLA

něnými fenokopii HCM je u dospělých nejčastější Fabryho nemoc. V našich podmínkách ukázal systematický screening Fabryho nemoci mezi nemocnými s HCM prevalenci geneticky potvrzených případů kolem 1 % (14). Některé klinické známky nás mohou nasměrovat k příslušné etiologii onemocnění, např. sensorineurální hluchota a diabetes mellitus k mitochondriálnímu onemocnění, zvýšení transamináz, kreatininkázy a EKG obraz preexcitace k Danonově nemoci, přítomnost kožních angiokeratomů, neuropatických projevů a nefropatie k Fabryho nemoci. Tabulka 1 ukazuje také další varovné známky hereditárních fenokopii HCM v EKG, na zobrazovacích metodách a v laboratoři.

Diagnostika srdečních amyloidóz – nejčastějších fenokopii HCM

Nejčastějšími fenokopii HCM ve věku nad padesát let jsou srdeční amyloidózy, které většinou patří mezi získaná onemocnění kromě hereditární transthyretinové amyloidózy a extrémně vzácných non-AL non-TTR amyloidóz. 95 % případů amyloidózy srdce tvoří etiologie transthyretinová (TTR) a produkce lehkých řetězců imunoglobulinů

(AL), jejichž dědičnost a varovné známky jsou uvedeny v tabulce 2. Oba typy se manifestují jako srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF), dále fibrilací síní nebo atrioventrikulárními blokádami. Pro typ AL je typická velmi rychlá progresie srdečního selhání do těžkého stupně s pravostranným selháním včetně ascitu a pleurálních výpotků. U TTR amyloidu jsou pacienti dlouhou dobu kardiálně kompenzováni i při velkém rozsahu ztlustění stěn LKS. Podezření na AL amyloidózu tedy vyvolává těžký klinický stav s méně výrazným echokardiografickým nálezem. U TTR amyloidózy srdce je tomu naopak. Důležitými varovnými známkami AL amyloidózy jsou periorbitální hematomy, makroglosie a multiorganové postižení s proteinúrií, malnutricí, průjmy nebo poruchami pasáže. U wild-type TTR amyloidózy jsou nápadnými extrakardiálními příznaky syndrom karpálních tunelů, ruptura distální šlachy bicepsu, známky stenózy páteřního kanálu nejčastěji v lumbosakrální oblasti a hypakusis. Vzácná hereditární forma TTR amyloidózy může být spojena s progredující senzomotorickou a autonomní polyneuropatií, oboustranným syndromem karpálních tunelů a poruchami vize při opacitách sklivce (15, 16). Nízká voltáž v EKG není dostatečně

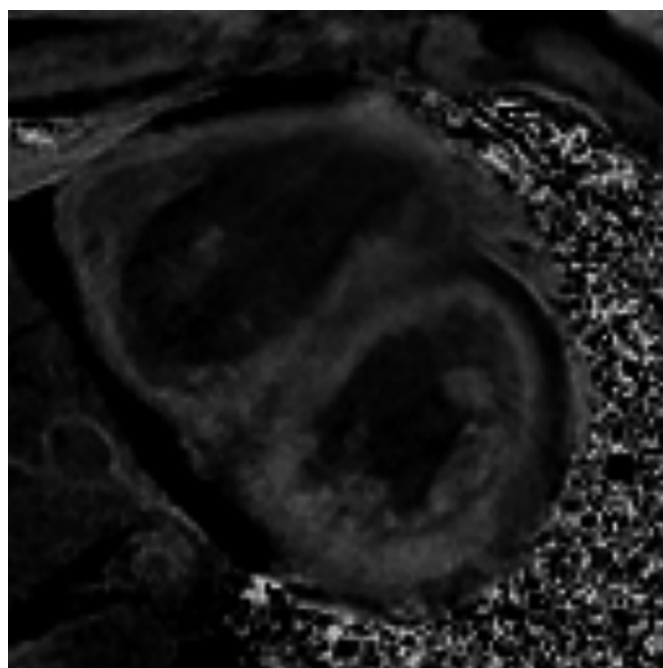
Tab. 2. Přehled varovných známek, které pomáhají k diagnostice srdečních amyloidóz

Skupina onemocnění	Dědičnost/ genetický defekt	Varovné klinické známky (Red Flags)	Specifické nálezy na EKG/ zobrazovacích metodách	Laboratoř
AL – amyloidóza srdce	<ul style="list-style-type: none"> Získané onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> Obě pohlaví, věk nad 50 let Rychlá progresse SI Periorbitální hematomy Makroglosie Multiorgánový charakter postižení – poruchy motility GIT, proteinúrie až nefrotický syndrom, neuropatické projevy 	<p>Nejčastěji: nízká voltáž QRS, obraz jizvy na přední stěně</p> <ul style="list-style-type: none"> Echo známky střeďání podrobně na obrázku 3 Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Paraproteinemie, paraproteinurie, abnormální poměr kappa/ lambda řetězců. Enormně zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI
Transthyretinová kardiomyopatie wild-type	<ul style="list-style-type: none"> Získané onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> 15x častěji muži, nad 65 let Projevy HFPEF, fibrilace síní, atrioventrikulární blokády Typické extrakardiální projevy: syndrom karpálních tunelů, ruptura distální šlachy bicepsu, stenózy páteřního kanálu, hypacusis 	<p>Nejčastěji: raménkové blokády, avb I–III. stupně</p> <ul style="list-style-type: none"> Echo známky střeďání podrobně na obrázku 3 Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI, méně výrazné nežli u AL amyloidu
Transthyretinová kardiomyopatie hereditárníATTR	<ul style="list-style-type: none"> AD s neúplnou penetrancí mutace TTR 	<ul style="list-style-type: none"> Mírně častěji u mužů, od 40 let, v závislosti na mutaci Projevy HFPEF, fibrilace síní, atrioventrikulární blokády U řady mutací od 3.–4. dekády progreduje senzomotorická a vegetativní neuropatie (ortostatická hypotenze, gastroparéza, obštipace, močová retence, erektilní dysfunkce) Syndrom karpálních tunelů bilaterálně Poruchy vizu (u 20 % mutací opacity sklivce) 	<p>Nejčastěji: raménkové blokády, avb I–III. stupně</p> <ul style="list-style-type: none"> Echo známky střeďání podrobně na obrázku 3 Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI, méně výrazné než u AL amyloidu

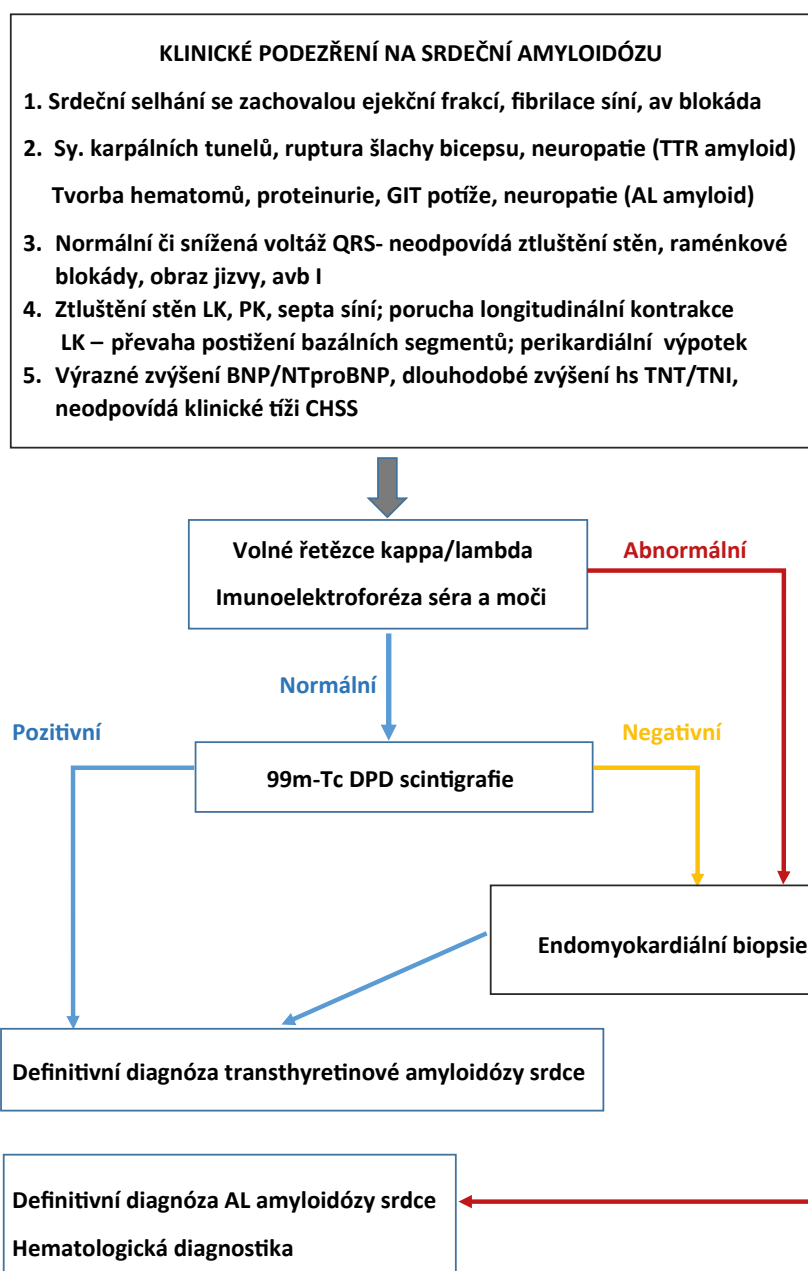
senzitivním indikátorem amyloidní kardiomyopatie. V recentní práci byl nejvíce senzitivním a přesným indikátorem onemocnění poměr mezi celkovou sumou voltáží QRS komplexů a tloušťky stěn LKS (LVWT) <7,8 (senzitivita 94 %, negativní prediktivní hodnota 97 %, přesnost 82 %) (17). Na zobrazovacích metodách diagnózu srdeční amyloidózy podporuje přítomnost koncentrické hypertrofie LKS, porucha longitudinální kontrakce LKS s převahou postižení bazálních segmentů a ušetřením apikálních segmentů (apical sparing), granulární echostruktura myokardu LKS na echokardiografii, ztluštění volné stěny pravé komory (norma do 4 mm), ztluštění septa síní a přítomnost perikardiálního výpotku (15, 16). Známky srdečních amyloidóz na CMR jsou ukázány v tabulce 2 a podrobně jsou zmíněny v odstavci věnovaném použití CMR při diagnostice fenokopii HCM. Typický nálezy u srdeční amyloidózy na CMR ukazuje obrázek 4. Jedná se o nálezy difuzního pozdního sycení myokardu obou srdečních komor, které postihuje subendokardiální vrstvy levé komory, nebo je dokonce transmuralní.

Obrázek 5 popisuje diagnostický postup u srdečních amyloidóz. Důležitým nástrojem pro diagnózu TTR srdeční amyloidózy je scintigrafie s použitím 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodikarboxylové kyseliny (DPD). Obrázek 6 ilustruje pozitivní výsledek DPD scintigrafie, při kterém je akumulace izotopu v srdci stejná nebo vyšší než v okolním skeletu, což je popisováno jako stupeň II a III podle Peruginiho.

Obr. 4. Typický nálezy u srdeční amyloidózy na magnetické rezonanci. Je patrné difuzní pozdního sycení myokardu obou srdečních komor, které postihuje subendokardiální vrstvy levé komory a v některých segmentech je dokonce transmuralní. Z archivu IKEM



Obr. 5. Doporučení pro diagnostiku srdečních amyloidóz vychází z přítomnosti varovných klinických známek, výsledků DPD scintigrafie a testů na přítomnost monoklonální gamapatie. Z archivu autora

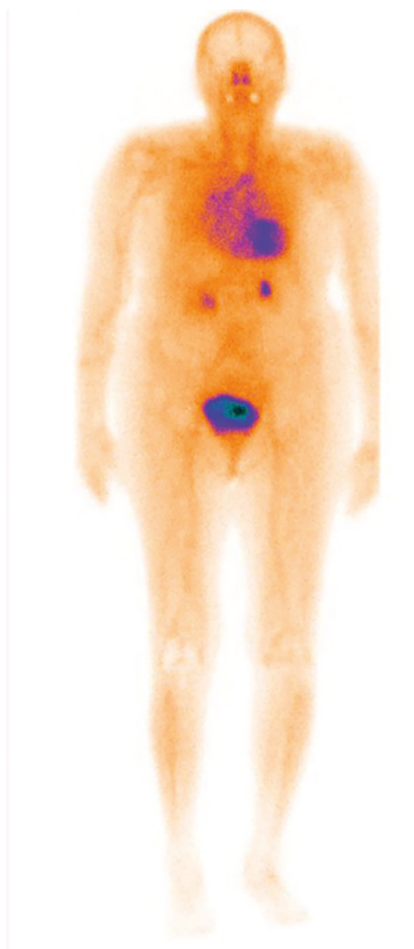


Senzitivita DPD scintigrafie pro detekci TTR amyloidu srdce se blíží 100 %, vzácně může selhat u některých typů hereditární TTR amyloidózy (Phe84Leu TTR, Ser97Tyr TTR). Specifita DPD scintigrafie se pohybuje kolem 80–85 %, může být falešně pozitivní u AL amyloidózy, vzácně u amyloidóz z akumulace apoproteinu A (typu I, II, IV; bývá doprovázeno nefropatií s nefrotickým syndromem), nebo beta-2 mikroglobulinu u pacientů na hemodialýze (více než 9 let), a také při střádání hydroxychlorochinu při léčbě Plaquenilem (16). Rutinní součástí vyšetření na srdeční amyloidózy je vyloučení monoklonální gamapatie pomocí vyšetření volných řetězců a imunofixace krve a moči. V recentní práci byly definovány poměry řetězců kappa a lambda (κ/λ) podle stupně renální insuficience – odhadované glomerulární filtrace (eGFR), které nezhoršily přesnost neinvazivního diagnostického algoritmu. Při eGFR > 90 ml/min je akceptován poměr κ/λ 0,26–1,65; při eGFR 60–90 ml/min- κ/λ 0,26–2,00; při eGFR 30–60 ml/min- κ/λ 0,26–2,50; při eGFR

< 30 ml/min potom κ/λ 0,26–3,10 (18). U pacienta s pozitivním DPD skenem, absencí monoklonální gamapatie a poměrem kappa a lambda řetězců v uvedeném rozmezí je možné diagnostikovat TTR amyloidózu srdce neinvazivně (16, 18). V nejasných případech je nutná endomyokardiální biopsie nebo molekulárně-genetické vyšetření na vzácnější typy amyloidů (16).

Neinvazivní diagnostika TTR amyloidózy srdce pomocí DPD scintigrafie umožnila skrínink tohoto onemocnění mezi nejrůznějšími skupinami kardiologických pacientů a ukázala její prevalenci v řádu procent v rizikových skupinách (15, 16). Při vyšetření kohorty nemocných s HFPEF starších 60 let s tloušťkou septa komor ≥ 12 mm byla dokumentována prevalence ATTR-CM 13 %. Mezi pacienty podstupujícími chirurgickou a katetrizační náhradu aortální chlopně (TAVI) pro degenerativní aortální stenózu byla scintigrafie pozitivní u 6 % nemocných ve věku na 65 let v první skupině a až v 16 % u pacientů

Obr. 6. Pozitivní výsledek DPD scintigrafie. V tomto případě je akumulace izotopu v srdci vyšší než v okolním skeletu, což znamená dosažení stupně III podle Peruginiho. Z archivu IKEM



podstupujících TAVI. Při retrospektivním zhodnocení kostních scintigramů u pacientů ve věku ≥ 75 let bez předchozího podezření na TTR amyloidózu byla zjištěna prevalence myokardiálního vychytávání DPD u 3,9 % mužů a 0,8 % žen. Prevalence rostla s věkem, dosahovala 13,9 % u mužů starších 85 let (2,7% u žen) (16, 18). Pozitivita DPD scintigrafie není ekvivalentem amyloidní kardiomyopatie, onemocnění může řadu let předcházet. Nicméně výsledky těchto studií ukazují na rizikové skupiny, kde je třeba TTR amyloidózu srdce hledat.

Diagnostika fenokopii HCM založená na rutinním laboratorním screeningu, použití magnetické rezonance srdce a molekulárně-genetického vyšetření

Pro identifikaci fenokopii HCM pomáhá také rutinní laboratorní vyšetření zaměřené na identifikaci etiologie onemocnění (Tab. 3). Je třeba jej provést při prvním kontaktu s pacientem. K lepšímu záchytu fenokopii HCM nepochybně přispívá rutinní provedení CMR u každého pacienta s nově diagnostikovanou HCM. Difúzní pozdní syčení myokardu LKS gadolinem a výrazně difúzně zvýšený extracelulární objem (ECV) >40 % při post-kontrastním T1 mapování svědčí pro infiltrativní onemocnění srdce – nejčasněji amyloidózy (2, 16). Na druhou stranu nízký T1 signál a snížený ECV svědčí pro intracelulární strádání, nejčastěji Fabryho nemoc, kde je typické také pozdní syčení posterolaterální stěny

Tab. 3. Přehled doporučených laboratorních vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

První linie	Druhá linie – dle klinické suspekce
Kreatinináza, jaterní testy, renální funkce, proteinúrie, NT-proBNP, troponin	<p>A) Srdeční amyloidóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Imunofixace séra a moči + volné řetězce kappa/lambda (FLC) <p>B) Mitochondriální a metabolická onemocnění:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poměr laktátu a pyruvátu v krvi Profil karnitinu Volné mastné kyseliny Organické kyseliny v moči a aminokyseliny v plazmě <p>C) Fabryho nemoc:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alfa-galaktosidáza (u mužů) a lyso-Gb3 <p>D) Myopatie kosterního svalu</p> <ul style="list-style-type: none"> Myoglobinurie

LKS (2, 16). Identifikaci geneticky podmíněných fenokopii HCM usnadní také liberálnější indikace molekulárně-genetického vyšetření, zvláště u familiárních výskytů onemocnění. Vyšetření metodami sekvenace nové generace (panely kardiomyopatických genů, exomová sekvenace) zlepšuje záchyt řady geneticky podmíněných fenokopii HCM. Rutinní laboratorní screening, provádění CMR při diagnóze onemocnění a široká aplikace molekulárně-genetického vyšetřování jsou doporučovány v posledních guidelines ESC pro management kardiomyopatií (2, 19).

Prognostické a terapeutické konsekvence

Identifikace sarkomerické formy HCM a odlišení fenokopii HCM jsou důležité pro správný odhad prognózy onemocnění a v některých případech je možná léčba specificky zasahující do patofyziologie onemocnění nebo dokonce terapie kauzální. Problematika novinek v patofyziologii HCM a její léčby byla diskutována v naší předchozí práci (20). Věnovali jsme se terapeutickým možnostem u obstrukční formy sarkomerické HCM včetně specifické léčby mavakamtenem (20). I když mavakamten nepředstavuje léčbu kauzální, koriguje specificky hyperkontraktilitu sarkomery a poruchu její relaxace, což jsou klíčové aspekty patofyziologie sarkomerických forem HCM. V současnosti dokonce probíhají studie s inhibitory srdečního myosinu i u neobstrukční formy tohoto onemocnění.

Většina fenokopii HCM má v dospělém věku těžší kardiální projevy, často i rozsáhlejší extrakardiální postižení a horší prognózu než typická sarkomerická HCM. Velmi špatnou prognózu má například gonozomálně vázaná Danonova nemoc, která vede k terminálnímu srdečnímu selhání u mužů během 2.–3. decenia, u žen během 3.–4. decenia (11, 12). Také u PRKAG2 syndromu byl popsán poměrně častý vývoj systolické dysfunkce LKS (u cca 20 %) a náhlé srdeční smrti (cca 10 %) (13). Špatnou prognózu onemocnění a nedostupnost kauzální léčby je třeba zohlednit v managementu těchto pacientů, například u Danonovy nemoci je doporučeno časně referování do transplantačního programu (12). Také u mitochondriálních onemocnění neexistuje kauzální léčba, byla však vypracována režimová a dietní opatření k prevenci metabolických krizí spojených se zhoršením laktátové acidózy (9). Kauzální léčba je naopak dostupná u Fabryho nemoci, jedná se o substituci alfa-galaktosidázy a u vybraných mutací podávání chaperonové terapie – migalastatu

k potlačení patologického skládání nativního enzymu. Dále je k dispozici léčba Pompeho nemoci (substituce alfa-glukosidázy), AL amyloidózy (chemoterapie a biologická léčba – inhibice proteazomu, např. bortezomib a/nebo anti CD38 protilátky, např. daratumumab etc.) a transthyretinové amyloidózy srdce (stabilizátor transthyretinu–tafamidis). U hereditární formy transthyretinové amyloidózy rostou evidence také pro inhibici syntézy transthyretinu cestou malých interferujících RNA (patisiran, vutrisiran), nebo antisense oligonukleotidů (inotersen), tyto léky však zatím nebyly v České republice registrovány.

Doporučení pro screening v rodinách

Správná identifikace diagnózy HCM a její etiologie je důležitá nejen pro management daného pacienta, ale také pro další rodinné příslušníky. Nesmíme zapomínat na klinický screening pomocí EKG a echokardiografie u pokrevních příbuzných našich pacientů s HCM, pokud nemají jednoznačně získanou fenokopii HCM, jako je např. AL nebo transthyretinová amyloidóza srdce typu wild-type. Když se podaří v rodině identifikovat patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianta genu asociovaného s HCM, můžeme identifikovat rizikové členy rodiny geneticky a kardiologicky je dále sledovat. Pokud se molekulární příčinu onemocnění neza-

chytíme, je třeba kardiologické vyšetření u všech rodinných příslušníků pravidelně opakovat. Doporučené intervaly jsou 1–3 roky ve věku do 60 let a 3–5 let v následujícím období. Začátek screeningu u dětí závisí na věku manifestace a závažnosti průběhu onemocnění v rodině. U HCM s časnou a závažnou manifestací může být genetický a/nebo klinický screening doporučen již před desátým rokem věku.

Závěr

Cílem diagnostického postupu u pacientů s HCM je potvrzení diagnózy onemocnění, identifikace etiologie a přítomnosti či absence obstrukční patofyziologie daného případu HCM. Tato zjištění umožní individualizovanou léčbu onemocnění. V případě sarkomerických forem obstrukční HCM připadá u symptomatických nemocných s významnou obstrukcí ve výtokovém traktu levé komory terapie mavakamtenem. U některých fenokopii HCM je k dispozici specifická léčba základního onemocnění. Česká kardiologická společnost plánuje vytvoření sítě specializovaných center na problematiku HCM v České republice. Jedním z těchto center bude Klinika kardiologie IKEM. Je součástí komplexního kardiocentra a máme proto většinu diagnostických a léčebných modalit pro pacienty s HCM k dispozici.

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:** Konzultační a přednášková činnost – Pfizer, Bristol Myers Squibb. **Financování:** Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální záměr. Všechna práva vyhrazena. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-276.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-770.
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e558-e631.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
- Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):459-67.
- Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:1590-1595.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295-303.
- Limongelli G, Masarone D, Pacileo G. Mitochondrial disease and the heart. *Heart.* 2017;103(5):390-398.
- Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, et al. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1-12.
- Gurka J, Piherova L, Majer F, et al. Danon disease is an underdiagnosed cause of advanced heart failure in young female patients: a LAMP2 flow cytometric study. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2534-2543.
- Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, et al. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(16):1628-1647.
- Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(2):186-197.
- Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(6):4160-4166.
- Kubánek M. Transthyretinová kardiomyopatie- významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. *Interní Med.* 2019; 21(2): 103-106.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-1568.
- Pagura L, Porcari A, Cameli M, et al. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the AC-TIVE study. *Eur J Intern Med.* 2023;S0953-6205(23)00346-1.
- Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99 m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023;44(24):2187-2198.
- Kontorovich AR. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail.* 2023;11(2):133-142.
- Kubánek M. Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie. *Vnitř Lek.* 2024;70(2):113-119.

Fixní kombinace amlodipinu a bisoprololu

Jaroslav Brotánek

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice; 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Hypertenzní nemoc patří mezi nejdůležitější kardiovaskulární rizikové faktory a je těsně spjata se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Článek pojednává o použití fixní kombinační léčby amlodipinem a bisoprololem v klinické praxi. Tato kombinace vede k úspěšnému dosahování cílových hodnot krevního tlaku a zároveň zlepšuje adherenci pacientů k léčbě. V článku jsou zároveň zohledněny vhodné indikace, u kterých je preparát s výhodou možno použít.

Klíčová slova: hypertenzní nemoc, fixní kombinační léčba, adherence, amlodipin, bisoprolol.

Fixed combination of amlodipine and bisoprolol

Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factors and is closely associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. This article discusses the use of fixed combination therapy with amlodipine and bisoprolol in clinical practice. This combination leads to successful achievement of target blood pressure values and also improves patient adherence to treatment. The article also considers suitable indications for which it is preferable to use this drug.

Key words: hypertension, fixed-dose combination therapy, adherence, amlodipine, bisoprolol.

Úvod

Hypertenzní nemoc je nejrozšířenějším kardiovaskulárním onemocněním ve světě. Dle údajů Světové zdravotnické organizace jí celosvětově trpí zhruba 1,28 miliardy dospělých ve věku 30–79 let. Prevalence v tomto věkovém rozmezí byla v roce 2019 34 % u mužů a 32 % u žen (1). Prevalence výrazně narůstá se stoupajícím věkem. V České republice se prevalence hypertenze pohybuje ve věku 25–64 let kolem 50 % u mužů a 34 % u žen. I zde je opět patrný výrazný vzestup se stoupajícím věkem (2). V České republice bylo v roce 2021 léčeno 17,7 % populace. Varujíci je, že ¼ nemocných o své nemoci vůbec neví (2).

V dnešní době je v léčbě hypertenze kladen důraz na kombinační terapii, a zvláště na podání fixní kombinace léčiv v jedné tabletě. V případě středně těžké a těžké hypertenze zahajujeme léčbu vždy podáním dvojkombinace. U mírné hypertenze (kde lze s léčbou navíc vyčkat 1–3 měsíce) je možno podat monoterapii, stejně tak u starších a křehkých nemocných. I u druhé skupiny však můžeme podat dvojkombinaci, ale v malých dávkách (2). Cílem léčby hypertenze není pouze snížení krevního tlaku, ale hlavně snížení kardiovaskulárního rizika. V léčbě se snažíme zabránit poškození cílových orgánů (srdce, ledviny, mozek,

oči, cévní stěna). Souhrnně označujeme poškození těchto orgánů jako HMOD (hypertension mediated organ damage). Musíme si uvědomit, že vývoj HMOD začíná od asymptomatického stadia a končí terminálním selháním či poškozením daného orgánu. Proto musíme orgánové poškození u hypertoniků pečlivě sledovat a cíleně vyhledávat. V přítomnosti orgánového poškození u hypertonika narůstá kardiovaskulární riziko 2–3x (3). Výrazným varováním je výsledek studie CARDIA, která prokázala, že ve věku 50 let má polovina pacientů s hypertenzí již poškozen jeden cílový orgán (4). A jak ukázala studie PESA, tak aterosklerotický plát v jednom sledovaném tepenném povodí (karotické tepny, koronární tepny, břišní aorta, femorální tepny) má ve věku 45–54 let 71 % mužů a 48 % žen s nízkým kardiovaskulárním rizikem (5). Jak jsem již výše uvedl, je v dnešní době preferována kombinační terapie. Je známo, že při monoterapii dosahuje cílových hodnot krevního tlaku pouze 30 % pacientů. Kombinační terapie má několik nesporných výhod. Poskytuje nám větší antihypertenzní efekt ve srovnání s monoterapií. Ve fixních kombinacích bývají sloučeny preparáty, které navíc působí různými mechanismy na snížení krevního tlaku, a tak ho snáze ovlivňují. Kombinační léčba vede k rychlejší kompenzaci krevního tlaku. Podávání menších dávek léků

v kombinacích vede i k menšímu výskytu nežádoucích účinků než při užívání maximálních dávek v monoterapii. Dvojkombinace základních antihypertenziv je 5x účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léku, což potvrdila rozsáhlá metaanalýza 42 studií (6). Podávání kombinací léčby navíc významně snižuje riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod v porovnání s monoterapií. Nasazení kombinace již od počátku léčby redukuje kardiovaskulární příhody o 34 % (7). Kombinací léčba předchází lékařské inerci a zlepšuje adherenci k léčbě. Podávání fixních kombinací snižuje počet užívaných tablet a zjednodušuje léčebné schéma, což vede u pacientů ke zlepšení compliance s léčbou a předchází svévolnému ukončení léčby ze strany pacientů. Co se týká léčebné inercie, tak jak vyplývá z americké studie, jen v 17 % návštěv v primární péči dochází k intenzifikaci léčby u pacientů, u kterých není krevní tlak v cílových hodnotách (8). Na druhou stranu opožděná intenzifikace léčby o 1,4 měsíce po zjištěné hodnotě vysokého krevního tlaku a prodloužený čas mezi kontrolami vedou ke zvyšování rizika kardiovaskulárních příhod (9). Stran adherence k léčbě, hypertonici, kteří užívají fixní kombinaci v jedné tablet, ji mají o 21 % vyšší a stejně tak je u nich i vyšší perzistence k léčbě, tedy dlouhodobé setrvávání na dané medikaci (10).

Amlodipin

Amlodipin řadíme mezi dihydropyridinové kalciové blokátory. Jeho hlavním léčebným účinkem je vazodilatace, což vede k poklesu krevního tlaku. Vazodilatace není omezena jen na systémový tepenný systém, ale působí i v koronárním řečišti. Tento efekt využíváme v léčbě anginy pectoris. Amlodipin má velmi dlouhý biologický poločas, zhruba 36 hodin, při opakovaném podání se ale prodlužuje až na 60 hodin. Tento dlouhý biologický poločas je v klinické praxi nesmírnou výhodou. Jednak samozřejmě umožňuje podávání léku pouze 1x denně. Má ale i jiná pozitiva. Mnohdy si totiž pacienti „rádi vybírají lékové prázdniny...“ Reálně to znamená, že odjedou bez léků na chalupu, na služební cestu, nebo jen v roztržitosti zapomenou vzít předepsanou tabletu. Studie, která se zabývala 24hodinovou monitorací krevního tlaku, nám potvrdila, že při vynechání amlodipinu nedochází k výraznému vzestupu krevního tlaku (TK). Pacienti, kteří dlouhodobě užívali amlodipin, vysadili jednu dávku a následně jim byl provedeno 24hodinové monitorování TK. Měření prokázalo, že nedošlo k významnému vzestupu TK. Jak ale vypadala situace, když pacient neužil amlodipin 48 hodin? Překvapivě i zde dlouhodobá monitorace TK prokázala, že odchylka od požadovaných hodnot TK byla minimální (11). Dlouhý biologický poločas je rovněž nesmírně výhodný k udržení TK v ranních hodinách, kdy často dochází k prudkému tlakovému vzestupu a ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, hlavně CMP (11). Amlodipin má ale i další kardioprotektivní vlastnosti, jak nám prokázala řada mortalitních studií. Nejznámější z nich je pravděpodobně studie ASCOT, kdy amlodipin v kombinaci s perindopilem vedl k významnému poklesu kardiovaskulární a celkové mortality (oproti větvi kde byl podáván atenolol s thiazidovým diuretikem) (12). Vliv na kardiovaskulární příhody mohlo mít i snížení centrálního krevního tlaku, což prokázala studie CAFE, která byla podstudii studie ASCOT právě ve větvi, kde byl podáván amlodipin + perindopril (13). Příznivý efekt na kardiovaskulární onemocnění přinesly

i další studie ALLHAT a ACCOMPLISH. Jeden z výsledků studie ALLHAT potvrdil roli blokátoru kalciového kanálu amlodipinu v prevenci ischemické choroby srdeční (14). Studie ACCOMPLISH podobně jako studie ASCOT prokázala, že kombinací léčba amlodipinem a ACE inhibitorem benazeprilem snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu o 20 % při stejném poklesu krevního tlaku proti kombinaci benazeprilu s hydrochlorothiazidem (15). Studie VALUE, která zařadila 15 245 nemocných, porovnávala léčbu valsartanem proti amlodipinu. Zařazení byli nově diagnostikovaní či nedobře kompenzovaní hypertonici s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Amlodipin byl účinnější v poklesu krevního tlaku než valsartan v prvních 6 měsících léčby a méně často vyžadoval kombinací léčbu hypertenze. V amlodipinové větvi byl rovněž nižší výskyt CMP a nového infarktu myokardu oproti valsartanu (16). Další velké studie prokázaly regresi aterosklerózy při podávání amlodipinu. Jednalo se například o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii PREVENT u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční. Ve studii byly sonograficky hodnoceny aterosklerotické změny na karotidách a v koronárním řečišti při koronarografii. Pacienti, kteří užívali amlodipin, měli nižší výskyt hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, nebyla u nich tak často potřebná revaskularizace myokardu a měli výrazně nižší počet kardiovaskulárních příhod oproti placebo. Při ultrasonografii karotid bylo prokázáno ovlivnění cévní stěny a snížení poměru intima/media ve větvi léčené amlodipinem (17). Ve studii CAMELOT byli pacienti randomizováni k podávání amlodipinu, enalaprilu či placebo. Do studie bylo zařazeno 1 991 pacientů, kteří měli angiograficky dokumentovanou ICHS (> 20 % stenóza při koronarografii) a zároveň diastolický krevním tlak < 100 mm Hg. Pacienti byli sledováni i pomocí koronarografie s intravaskulárním ultrazvukem (IVUS). Studie trvala 2 roky. Ve skupině pacientů, kterým byl podáván amlodipin, prokázal IVUS zpomalení progresu aterosklerózy (18). Výše uvedené studie se věnovaly vlivu amlodipinu na aterosklerózu cév. Existuje však nějaká studie, která by ověřila jeho pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci? Ano, existuje. Práci, která se věnovala této otázce, byla multicentrická placebem kontrolovaná studie AWALON-AWC. Funkce endotelu byla hodnocena měření poddajnosti cévní stěny pomocí snímání pulzové vlny na arteria radialis. Pacienti byli randomizováni k podávání kombinací léčby amlodipinu s atorvastatinem nebo monoterapii oběma léky proti placebo. Po 8 týdnech podávání bylo zjištěno zvýšení poddajnosti malých arterií při kombinací léčbě o 19,3 % a u samotného amlodipinu o 11,7 %. U větších arterií se více uplatňoval vliv samotného amlodipinu, protože poddajnost větších arterií je více ovlivněna vyšší krevního tlaku. Terapie amlodipinem snižuje tzv. wall-shear stress, tedy skluzné napětí, které poškozuje endoteliální buňky při hypertenzi a vede k endoteliální dysfunkci (19). Amlodipin je metabolicky neutrální, protože neovlivňuje lipidový ani glycidový metabolismus, proto je možné jej bez obav podávat například pacientům s metabolickým syndromem.

Bisoprolol

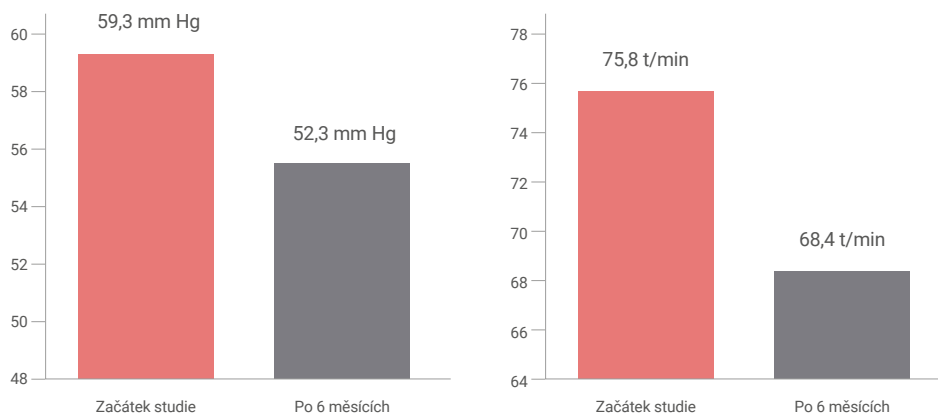
Dříve než se cíleně budu věnovat bisoprololu, zastavím se obecně u beta-blokátorů (BB). Jen na málo léků bylo v léčbě hypertenze nahlíženo tak kontroverzně, jak tomu bylo právě u BB. V roce 2006 je autoři britských guidelines (NICE) odsunuli z léků první volby u ne-

komplikované hypertenze až na čtvrté místo (20). Jejich názor vzešel ze závěrů studií LIFE a ASCOT-BPLA. Studie LIFE prokázala nižší účinnost atenololu v prevenci CMP oproti losartanu (21). Ve druhé byla kombinace beta-blokátoru atenololu spolu s thiazidovým diuretikem horší v prevenci kardiovaskulárních onemocnění oproti kombinaci ACE inhibitoru perindoprilu a dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů amlodipinu (12). Evropská kardiologická společnost a Evropská společnost pro hypertenzi však betablokatory tak výrazně neodsoudila a ponechala je mezi pěti základními třídami antihypertenziv. Opírala se o výsledky metaanalýz studií, které dokazovaly, že BB snižují výskyt CMP o 17 % a všech kardiovaskulárních příhod o 11 %, což je stále statisticky významné (22). Rozsáhlá metaanalýza, která zahrnuje hodnocení 147 studií, které se týkaly léčby hypertenze, prokázala, že BB snižují riziko CMP o 17 %, ale výrazněji lépe účinkují u pacientů s prodělaným infarktem myokardu (23). Musíme si však uvědomit, že studie LIFE a ASCOT ale hodnotily kombináční léčbu hypertenze. Dále v nich byl použit k léčbě BB atenolol, který má nižší kardioselektivitu a byl podáván pouze 1× denně, ačkoliv nemá 24hodinové působení. V dnešní době preferujeme moderní BB s vysokou kardioselektivitou a dlouhým biologickým poločasem. Je jen otázkou spekulace, jak by výše uvedené studie dopadly, kdyby v nich byl komparátorem například bisoprolol... Dnes jsou dle současných guidelines BB preferovány

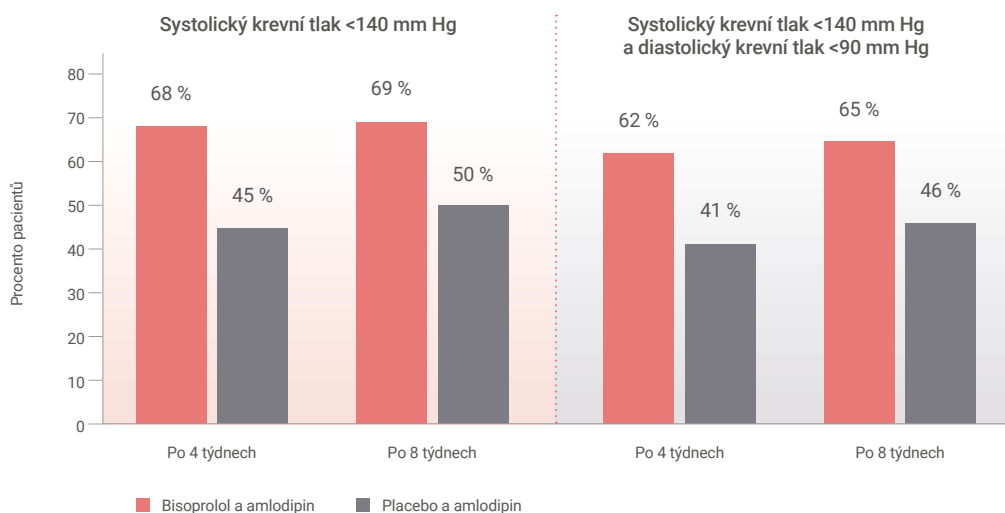
u pacientů s hypertenzí a manifestní ICHS a/nebo chronickým srdečním selháním, případně s významnou dysfunkcí levé srdeční komory (2). BB mají svoje nezastupitelné místo v léčbě srdeční insuficience, kde nyní patří spolu s glifloziny, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a sakubitril/valsartanem mezi čtyři základní pilíře v medikamentózní léčbě srdečního selhání se sníženou a mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF a HFmrEF) (24, 25).

Jistě není bez zajímavosti, že asi 30 % hypertoniků má stále zvýšenou tepovou frekvenci nad 80 pulzů/min (26). Jak vyplývá z četných studií, vyšší tepová frekvence je spojena s vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou u pacientů s hypertenzí. Poukázala na to například Framinghamská studie či studie CASTEL u starších pacientů (27, 28). Zjednodušeně by se dalo říci, že pomalá tepová frekvence = dlouhověkost, jak to známe například ze zvířecí říše. Zvířata s pomalou tepovou frekvencí žijí podstatně déle. Například želva, která má velmi pomalý pulz, se dožívá vysokého věku versus myš, která má pulz kolem 130/min a žije pouze několik let. Vyšší tepovou frekvenci často nacházíme u mladších hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací a u pacientů s dalšími kardiovaskulárními onemocněními, jako je ICHS či srdeční selhání. U těchto skupin pacientů je nyní doporučováno nasazení BB při trvajících tepové frekvenci nad 80/min a rovněž ke kontrole srdeční frekvence při fibrilaci síní (29). BB používáme rovněž k léčbě arytmií. Ovlivňují supra-

Graf 1. Výsledky pulzního tlaku a tepové frekvence po šestiměsíční kombináční léčbě amlodipinu a bisoprololu (33)



Graf 2. Procento pacientů, kteří dosáhli požadovaného systolického a diastolického tlaku (33)



ventrikulární arytmie, jsou velmi vhodné ke kontrole tepové frekvence u fibrilace síní. Rovněž ale působí i na komorové arytmie, kdy zvyšují fibrilační práh a snižují riziko vzniku náhlé smrti, zvláště u pacientů se srdečním selháním.

Bisoprolol řadíme mezi β_1 -selektivní betablokátory. Jeho beta-1-selektivita patří mezi jednu z nejvyšších ve skupině beta-blokátorů. Index jeho selektivity lze vyjádřit poměrem $\beta_1 : \beta_2$, která je v poměru 75 : 1. Například pro porovnání u metoprololu je tento poměr 20 : 1. Z dalších vlastností bisoprololu stojí za zmínku nepřítomnost vnitřní sympatomimetické aktivity a hydrofilita. Má velmi dlouhý biologický poločas, 10–12 hodin, proto jej můžeme podávat 1x denně. Pozitivním je i jeho duální způsob vylučování z organismu, který probíhá jak cestou hepatální, tak i renální. V případě zhoršení funkce jednoho orgánového systému není třeba redukovat dávku bisoprololu. Vstřebávání bisoprololu ze zažívacího traktu není ovlivněno potravou. U BB je často poukazováno na negativní ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu. Bisoprolol ale prokázal metabolickou neutralitu ve studii, kdy byl podáván pacientům s diabetes mellitus 2. typu a srdečním selháním. Při podávání bisoprololu po dobu 1,4 roku klesla hodnota glykovaného hemoglobinu ze 7,0 na 6,9%. Zároveň nedošlo ke zhoršení plazmatických koncentrací triglyceridů, LDL- ani HDL-cholesterolu (30).

Kombinační léčba

Vliv kombinace bisoprololu s amlodipinem na léčbu hypertenze zkoumal Rana se spolupracovníky (31). Do studie bylo zařazeno celkem 801 pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí 2. stupně nebo nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii. Pacientům byla podána léčba fixní kombinací bisoprololu a amlodipinu v dávce 5/5 mg 1x denně. Léčba trvala čtyři týdny. Po této době došlo k poklesu průměrného systolického tlaku ze vstupních hodnot $171,9 \pm 17,9$ mm Hg na $134,3 \pm 10,1$ mm Hg a průměrného diastolického tlaku ze $103,9 \pm 9,6$ mm Hg na $83,4 \pm 6,2$ mm Hg. Průměrná tepová frekvence poklesla z $83,3 \pm 9,6$ tepů/min na $74,6 \pm 6,8$ tepů/min. Snížení jak krevního tlaku, tak i tepové frekvence bylo statisticky významné. Cílových hodnot krevního tlaku dosáhlo 82,5 % pacientů. Léčba byla velmi dobře snášena, s výskytem minima nežádoucích účinků, které nevyžadovaly ukončení léčby či hospitalizaci. Další podobnou studii byla studie polských autorů s názvem AMCOR (32). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii kontrolovanou placebem. Zařazeno bylo 367 pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii amlodipinem 5 mg denně. Polovině nemocných byl do terapie přidán bisoprolol 5 mg denně oproti placebu. Po osmi týdnech podávání dosáhlo cílového krevního tlaku 65 % pacientů ve skupině s kombinační léčbou bisoprolol + amlodipin oproti 46 % pacientů na terapii amlodipinem s placebem. Ve větvi, kde byl podáván bisoprolol, došlo zároveň po osmi týdnech k poklesu tepové frekvence v porovnání se skupinou s placebem, a to o $6,25 \pm 9,26$ pulzů/min.

V roce 2022 byla publikována přehledová práce, která shrnula recentní studie týkající se fixní kombinace bisoprololu a amlodipinu (33). Jedna ze studií proběhla v šesti zemích Evropy, včetně České republiky. Zahrnula celkem 12 424 pacientů na volné kombinaci amlodipinu a bisoprololu, kteří byli převedeni na fixní kombinaci těchto látek. Po

šesti měsících léčby fixní kombinací poklesl pulzní tlak z 59,3 mm Hg na 52,3 mm Hg. Stejně tak tepová frekvence poklesla z 75,8 na 68,4 tepů/min. Výsledek zřejmě souvisí s adherencí k léčbě, která byla excelentní. Z celého souboru 90 % pacientů upřednostnilo fixní kombinaci. Další studie prokázala signifikantní snížení krevního tlaku a tepové frekvence po náhradě amlodipinu či bisoprololu v monoterapii fixní kombinací obou látek. Léčba pouze monoterapií nevedla k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Studie dále potvrdila známý fakt, že podávání účinných látek v nízkých dávkách ve fixní kombinaci nevede ke zvýšení počtu nežádoucích účinků léků a tím nevede k přerušování léčby ze strany pacientů. Rovněž je jednoznačně dané, že obě látky mají zcela jiné antihypertenzní působení, čímž se posiluje jejich antihypertenzní efekt.

Kombinační léčba je vhodná k použití u pacientů s ICHS a přetrvávající anginou pectoris, u kterých již není možné provést kompletní revaskularizaci. Antianginózní efekt amlodipinu spočívá v koronardiataci. U bisoprololu účinek k potlačení stenokardií spočívá v útlumu sympatoadrenergní aktivity, což vede ke zpomalení tepové frekvence a snížení kontraktility srdce. Rovněž se spolupodílí i snížení krevního tlaku a antiarytmický efekt. Efekt obou léků se samozřejmě, stejně tak jako v léčbě hypertenze potencuje.

Kazuistika

V naší ambulanci byla vyšetřena 44letá žena. Měla před několika měsíci diagnostikovanou hypertenzi. Byl jí nasazen amlodipin 5 mg denně. Pacientka si ale stále při nasazené léčbě stěžovala, že si při domácí monitoraci krevního tlaku opakovaně měří hodnoty kolem 140–150/90–95 mm Hg. Při zvýšeném stresu pociťuje rychlé bušení srdce, což velmi nepříjemně vnímá. Stres má velmi často, protože pracuje jako obchodní zástupce IT firmy. Při každém obchodním jednání má pocit, že má „srdce až v krku“, rovněž má zvláštní a nepříjemný pocit na hrudníku. Její rodinná anamnéza byla bezvýznamná. V osobní anamnéze uváděla pouze porod císařským řezem a appendektomií v dětství. Při fyzikálním vyšetření byla patrna lehká nadváha s body-mass indexem 26,1 kg/m². Krevní tlak při opakovaném měření byl 145/95 mm Hg. I během vyšetření měla rychlou tepovou frekvenci kolem 95–98 tepů/min. Jinak další somatický nálezy byly v mezích normy. Na vstupním EKG byla patrna sinusová tachykardie 105/min, jinak byla křivka v mezích normy. Vzhledem k pocitům tachykardie a objektivnímu nálezu jsme provedli kompletní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy. Veškeré laboratorní testy byly v normě, vyjma cholesterolu – celkový 5,2 mmol/l a LDL cholesterol 3,3 mmol/l. Při echokardiografii byla patrna normální velikost srdečních oddílů a normální kinetika a funkce obou srdečních komor. Nebyla přítomna žádná chlopenní vada. Pacientce jsme provedli změnu v medikaci, kdy monoterapie amlodipinem byla nahrazena fixní kombinací bisoprolol/amlodipin 5/5 mg 1x denně. Při další kontrole pacientka uváděla, že již asi po 10 dnech léčby jí ustávaly nepříjemné pocity spojené s palpitacemi a TK doma měřený byl již 130/80 mm Hg. I v ordinaci byla hodnota TK 130/75 mm Hg a tepová frekvence poklesla na 74 pulzů/min. U pacientky jsem ještě doplnil vyšetření EKG Holtera a 24hodinové monitorace krevního tlaku. EKG Holter prokázal průměrnou tepovou

frekvenci 70 pulzů/min, ojedinělé supraventrikulární extrasystoly a jen 1x výjimečně sinusovou tachykardií kolem 125 pulzů/min, spojenou ale s vyšší fyzickou námahou. Ambulantní monitorace krevního TK prokázala průměr hodnot za 24 hodin 125/71 mm Hg. Při dalších kontrolách při dietních opatřeních poklesly laboratorní hodnoty cholesterolu do normálních hodnot. Při měření TK se v ordinaci pohyboval kolem 125/75 mm Hg a tepová frekvence byla 68 pulzů/min. I hodnoty tlaku měřené v domácím prostředí byly kolem 120/70 mm Hg a tepová frekvence byla okolo 62 pulzů/min. Pacientka se cítila dobře, pochvalovala si, že jí vymizely nepřijemné palpitace a cítila se i celkově psychicky klidnější. Vzhledem k podávání léku 1x denně nezapomínala tablety brát, a to ani při velkém pracovním vytížení.

Závěr

Při podávání fixní kombinace bisoprolol/amlodipin máme velmi dobrou lékovou kombinaci pro korekci krevního tlaku u pacientů s hypertenzí a zároveň ICHS, stavy po infarktu myokardu a anginou pectoris. Vzhledem k přítomnosti BB v kombinaci lze lék úspěšně indikovat u pacientů se supraventrikulárními i komorovými arytmiemi. Dále lze tuto lékovou kombinaci s výhodou použít u mladších hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací. Díky několika silám v dostupných tabletách můžeme terapii dobře titrovat podle potřeb našich pacientů, tedy ji můžeme tak řečeno „ušít na míru“. Podávání jednou denně je jistě výhodné z hlediska dobré compliance a adherence k léčbě ze strany našich pacientů.

V celkovém shrnutí máme k dispozici velmi výhodné a účinné antihypertenzivum pro široké spektrum našich pacientů.

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

LITERATURA

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze Doporučení České společnosti pro hypertenzi DOPORUČENÉ POSTUPY Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2022;12(2):1-25.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström 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. *J Hypertens*. 41(12):1874-2071.
- Wohlfahrt P Časná kompenzace hypertenze aneb jak se nedostat tam, odkud není cesty zpět. *Med Praxi*. 2022;19(5):385-390.
- Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension*. 2019 Jul 1: HYPER TENSIONAHA11913069.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-2113.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine*. 2009;122(3):290-300.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61:309-318.
- Mu L, Mukamal KJ. Treatment Intensification for Hypertension in US Ambulatory Medical Care. *J Am Heart Assoc*. 2016; e004188. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.004188>.
- Xu W, Goldberg SJ, Shubina M, et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h158.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
- Amlodipin v terapii kardiovaskulárních onemocnění. *Medical Tribune*; 2012: Available from: <https://www.tribune.cz/archiv/amlodipin-v-terapii-kardiovaskularnich-onemocneni/?articleNavigation=1 & titleVolumeContent=1>.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-1225.
- Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417-2428.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000;102:1503-1510.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 10;292(18):2217-2225.
- Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens*. 2009;22:137-144.
- National Institute for Health and clinical Excellence. Hypertension management of hypertension in adults in primary care [Internet]. NICE/BHS, 2006. Available from: www.nice.org.uk/CG034.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD 001841.
- Law MH, Morfi A, JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J*. 2009;338:1665-1683.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; Sep 21;42(36):3599-3726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3627-3639.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:33:3021-3104.
- Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125:1148-54.
- Benetos A, Rudnicki A, Tomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44-52.
- Widimský J. Jaké jsou další indikace beta-blokátorů v klinické praxi? *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2023;1:6-8.
- Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:14.
- Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *The Ind Pract* 2008;61(4):225-234.
- Jędrusiak P, Placha G., Gaciong Z. AMCOR Trial Investigators. Efficacy and safety of bisoprolol 5 mg plus amlodipine 5 mg in patients with hypertension uncontrolled on monotherapy with 5 mg of amlodipine, a phase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial – the AMCOR study. *Curr Med Res Opin*. 2023 Jul;39(7):939-946.
- Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2022 Jul;38(7):1047-1053.



SÍLA DVOJÍHO ÚČINKU

- Fixní kombinace **bisoprololu (betablokátor)** a **amlodipinu (BKK)**¹
- Dvojitý účinek: **antihypertenzní a antianginózní**¹
- Snižuje srdeční tepovou frekvenci**¹
- Fixní kombinace zvyšuje adherenci k léčbě²
- Možné titrace: **5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg**¹



Zkrácená informace o přípravku Bigital® 5 mg/5 mg; Bigital® 5 mg/10 mg; Bigital® 10 mg/5 mg; Bigital® 10 mg/10 mg, tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje bisoprolol-fumarát/amlodipin: 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg. **Indikace:** Léčba hypertenze jako substituční léčba u pacientů náležitě léčených jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku, ale ve formě samostatných tablet. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je jedna tableta dané síly. Bigital® se užívá ráno, s jídlem nebo bez jídla, nekouše se. Léčba se nesmí náhle přerušit, doporučuje se postupně snižování dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Bigital® u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypotenze, šok, obstrukce výtokového traktu LK, hemodynamicky nestabilní SS po akutním IM, akutní SS nebo během epizody SS vyžadující intravenózní inotropní terapii, atriiventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru), sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, bradykardie, těžké bronchiální astma, těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudův syndrom, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza, hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty dihydropridinu a/nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena. Pacienti se SS, s poruchou funkce jater a starší pacienti je třeba léčit amlodipinem s opatrností. V případě pacientů trpících ICHS nesmí být ukončení léčby bisoprololem provedeno náhle. Bisoprolol by měl být podáván se zvláštní opatrností pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris spojenou se SS. Užívání přípravku Bigital® během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. **Interakce:** V souvislosti s amlodipinem: Při současném užívání s inhibitory CYP3A4 lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací a současně užívání induktorů CYP3A4 může vést k nižší plazmatické koncentraci amlodipinu. Současné podávání s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje. Účinek amlodipinu zesiluje účinky jiných antihypertenziv. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR. Nedoporučuje se současné užívání vyšších dávek simvastatinu než 20 mg denně. V souvislosti s bisoprololem: Nedoporučuje se kombinace s verapamilem a diltiazemem a s centrálně působícími antihypertenzivy. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými NÚ jsou ospalost, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava. Další časté NÚ jsou poruchy zraku, dyspnoe, nevolnost, dyspepsie, změna funkce střev, svalové křeče, astenie, pocit chladu a necitlivosti v končetinách, zvracení, průjem, zácpa, únava. **Předávkování:** Bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně a může vyžadovat ventilační podporu. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 28, 30, 56 nebo 90 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Bigital® 5 mg/5 mg: 41/342/14-C; Bigital® 5 mg/10 mg: 41/344/14-C; Bigital® 10 mg/5 mg: 41/343/14-C; Bigital® 10 mg/10 mg: 41/345/14-C. **Datum první registrace:** 17. 9. 2014. **Datum revize textu:** 23. 6. 2022. **Pouze na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. **Kontaktní údaje:** EGIS Praha spol. s r.o., Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1, tel.: +420 227 129 111, www.egispraha.cz

Reference: 1. SPC Přípravku Bigital® 2. Hostalek U, Czarnačka D, Koch EM. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Ther.* 2015 Dec;4(2):179-90. doi: 10.1007/s40119-015-0045-z. Epub 2015 Aug 8.

Indikace, specifika a úhrada glukózových senzorů pro pacienty s diabetem 2. typu

Kateřina Štechová

Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Používání glukózových senzorů nejprve změnilo selfmonitoring a léčbu pacientů s diabetem mellitem 1. typu, protože umožnilo bezpečněji a flexibilněji dosáhnout fyziologických hodnot glykemie. I přes určité rozporuplnosti provedených následných studií je zřejmé, že tato forma glykemického selfmonitoringu má potenciál zlepšit kompenzaci rovněž pacientů s diabetem 2. typu (DM2), případně s jinými formami diabetu. Navíc je i pacienty s DM2 obecně velmi dobře přijímána. Efekt používání osobní kontinuální monitorace koncentrace glukózy (ať už v reálném čase nebo formou tzv. intermitentního skenování) u pacientů s DM2 vyžadujících inzulínoterapii, a to zejména ve formě intenzifikovaného inzulínového režimu, byl průkazně zdokumentován v randomizovaných kontrolovaných studiích. Jednalo se přitom v některých pracích i o pacienty, které měli primárně v péči praktičtí lékaři. Stejně tak existují i pozitivní zprávy o přínosu kontinuální monitorace koncentrace glukózy pro pacienty s DM2 léčené jinak než intenzifikovaným inzulínovým režimem. V současné době je v České republice nicméně úhrada glukózových senzorů pojišťovnou vázána na diagnózu diabetu mellitu 1. typu. Pacienti s DM2 je mohou samozřejmě používat, ale jako samoplátci.

Klíčová slova: čas v cílovém rozmezí, diabetes mellitus 2. typu, glukózové senzory, glykovaný hemoglobin, kompenzace diabetu, kontinuální monitorace glukózy.

Indications, specifics and reimbursement of glucose sensors in type 2 diabetes patients

The use of glucose sensors first changed self-monitoring and also the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus, as it enabled safer and more flexible reaching of physiological blood glucose values. Despite certain inconsistencies in subsequent studies, it is clear that this form of glycaemic self-monitoring has the potential to improve diabetes control in patients with type 2 diabetes as well (DM2; possibly also with other forms of diabetes). In addition, DM2 patients generally appreciate this type of glycaemic self-monitoring. The effect of using personal continuous monitoring of glucose concentration (either in real time or in the form of so-called intermittent scanning) in patients with DM2 requiring insulin therapy, especially in the form of an intensified insulin regimen, has been convincingly documented in randomized controlled trials. Moreover, in some studies, these patients were treated primarily by general practitioners. There are also positive reports on the benefit of continuous glucose monitoring in DM2 patients treated by other forms of therapy than with an intensified insulin regimen. Currently, in the Czech Republic, however, reimbursement of glucose sensors by the insurance company is restricted to a diagnosis of type 1 diabetes mellitus. Patients with DM2 can of course use them, but as self-payers.

Key words: time in range, type 2 diabetes mellitus, glucose sensors, glycosylated hemoglobin, diabetes control, continuous glucose monitoring.

Glykemický selfmonitoring

Aktuálně platný Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu České diabetologické společnosti zdůrazňuje význam glykemické-

ho selfmonitoringu u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (DM2) pro dosažení potřebné kompenzace diabetu a pro minimalizaci krátkodobých i dlouhodobých rizik spojených s diabetem a/nebo jeho léčbou

(1). Frekvence měření glykemií závisí na aktuální situaci pacienta (fáze rozvoje diabetu, druh terapie, komorbidita). Měření mají být v každém případě nejen lačné, ale i postprandiální glykemie a zjištěné hodnoty mají být s pacientem rozebrány, aby byl pacientovi jasný význam jím naměřených hodnot. Pacient by měl znát své cílové lačné i postprandiální glykemie, které mu mají být stanoveny individuálně. Zmíněný doporučený postup již rovněž uvádí, že součástí vyhodnocení kompenzace diabetu u pacienta s DM2 je i použití profesionální kontinuální monitorace glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring) (1).

Pacienti s DM2 jsou vybavováni osobními glukometry, přičemž počet proužků do glukometru se odvíjí od léčby pacienta. Úhradu z veřejného zdravotního pojištění a pravidla preskripce zdravotnických prostředků pro diabetiky stanovuje Zákon o veřejném zdravotním pojištění (příloha č. 3 zákona č. 48/1997 Sb.). Podle tohoto právního předpisu mají pacienti s DM2 léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIT – Intensified Insulin Therapy) nárok na stejný počet proužků do glukometru jako pacienti s diabetem mellitem 1. typu (DM1), tj. na 1500 ks za rok (2).

Osobní glukometry jsou dnes malé, přesné a uživatelsky přívětivé přístroje. Je s výhodou při každé ambulantní kontrole data z nich stahovat (optimální je to naučit i pacienta) a využívat možností dané aplikace k vizualizaci glykemií a glykemických trendů a názornému vysvětlení pacientovi.

Nicméně i osmibodový (alias velký) glykemický profil přináší jen zlomek informací o vývoji glykemie během celého dne a již první data z glukózových senzorů ukázala, kolik důležitých informací pacient i lékař při klasickém glykemickém selfmonitoringu mívá (Obr. 1).

Data získaná pomocí CGM vypovídají o kompenzaci diabetu další důležité informace, které stanovení HbA_{1c} nemůže ze své podstaty poskytnout. Jedná se například o glykemickou variabilitu. Navíc určité situace, jako jsou anémie, hemoglobinopatie, nedostatek železa či těhotenství, mohou hodnotu HbA_{1c} zkreslovat. Může se i stát, že HbA_{1c} nebude přesně odrážet průměrnou glykemii, aniž se vyskytuje některá

z uvedených situací (3). Ze záznamů CGM jsou odvozeny nové parametry kompenzace diabetu (3) a byly stanoveny i jejich doporučené hodnoty pro jednotlivé skupiny pacientů (viz dále).

Glukózové senzory

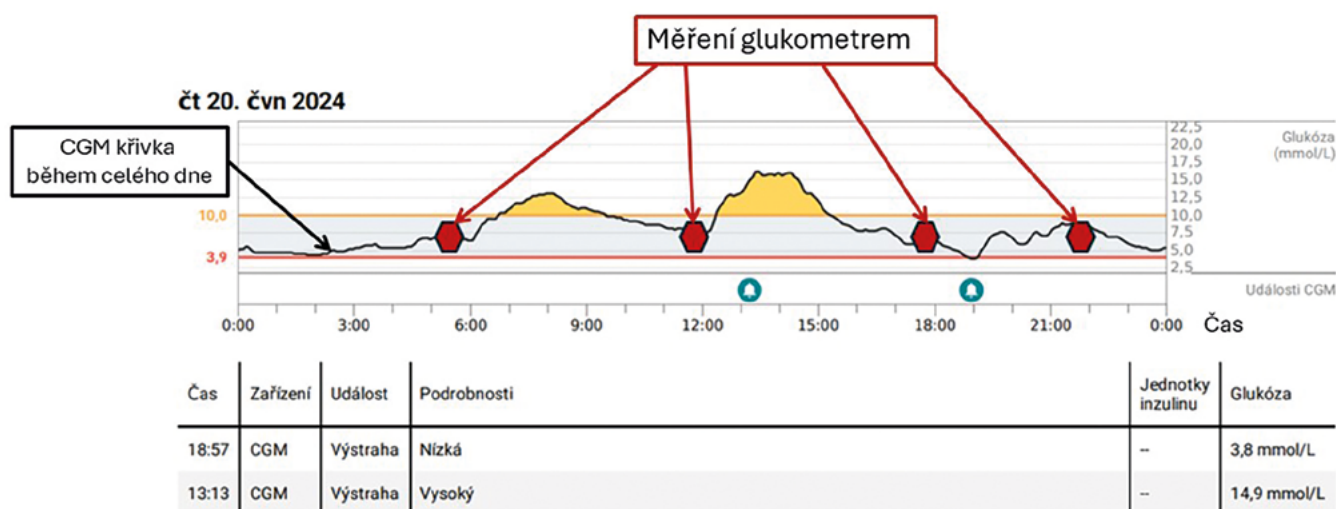
Princip CGM spočívá v tom, že do podkoží (například na paži) je zaveden senzor. Tím je nejčastěji malá elektroda potažená enzymem (glukózooxidázou) a koncentrace glukózy v okolí senzoru je díky reakci katalyzované tímto enzymem převáděna na elektrický signál, jehož amplituda odráží koncentraci glukózy. Signál je v pravidelných krátkých časových intervalech (v řádu minut) registrován přijímacím zařízením. Tím může být samostatný přijímač, inzulínová pumpa či chytrý mobilní telefon (Obr. 2).

První senzor pro profesionální monitoraci schválila americká FDA (Food and Drug Administration, tj. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) v roce 1999 (4). Senzory se během svého vývoje zmenšily, zpřesnily, prodloužila se jejich životnost (aktuálně je to dle typu senzoru 7–14 dnů). Nejmodernější senzory jsou již bezkalibrační (není tedy nutné zadávat glykemií změřenou glukometrem) a rovněž byly vyvinuty senzory s integrovaným transponderem (přenášejícím signál do přijímače).

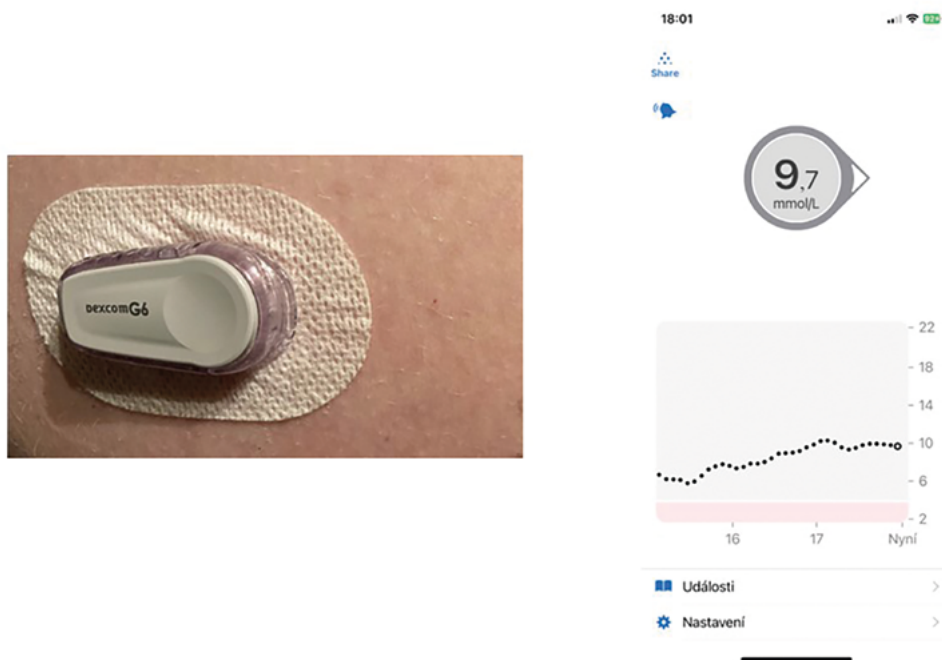
CGM se dá rozdělit z různých hledisek – např. na personální a profesionální monitoraci nebo na CGM v reálném čase (RT-CGM) a tzv. intermitentní skenování (isCGM, též označované jako FGM – Flash Glucose Monitoring) představované systémem FreeStyle Libre (FSL). Rozdíl mezi RT-CGM a isCGM se ale nyní stírá, protože 2. generace senzorů FreeStyle Libre již také umožňuje přenos dat v reálném čase do přijímacího zařízení (tj. do čtečky nebo mobilního telefonu) a nastavení hypoglykemických (resp. hyperglykemických) alarmů.

Stále ale u všech systémů platí, že se jedná o stanovení koncentrace glukózy v mezibuněčné tekutině v podkoží a nejedná se tedy vlastně o glykemii v pravém slova smyslu. Při stabilních hladinách glukózy to není problém. Při prudším výkyvu glykemie je ale nutné počítat s tzv. zpožděním, než se koncentrace glukózy mezi krví a podkožím

Obr. 1. CGM umožňuje komplexní pohled na vývoj koncentrace glukózy během celého dne a včasné řešení mezních situací



Komentář: Při měření glukometrem (jak byl pacient zvyklý; červené body) by nebyly zachyceny dvě postprandiální hyperglykemie, jedna hypoglykemie a i noční glykemie byla již dost nízká, což by pacient rovněž nevěděl. Systém ho přitom takto i upozornil (značka se zvonkem) na jednu hyperglykemii a na hypoglykemii, kterou měl, protože si aplikoval před večerí inzulín a nešel jíst. Pozn. – upozornění se odvíjí od nastavení alarmů. Zdroj: archiv autorky

Obr. 2. Zavedený senzor s transmitterem a snímek obrazovky mobilního telefonu, tak jak ji vidí pacient (aplikace Dexcom G6)

Zobrazena je nejen aktuální hodnota glykemie, ale i trendová šipka, která ukazuje, že hodnota je stabilní; archiv autorky

vyrovná. Než se tak stane, je registrován rozdíl mezi měřením ze CGM a z glukometru a nejedná se přitom o chybu. Pacienta je o tom ale třeba poučit. Tuto jistou nevýhodu ale významně vyrovnává fakt, že změřená koncentrace glukózy přestává být statickým číslem, protože CGM poskytuje informaci i o trendu jejího vývoje (tj. zda klesá, stoupá nebo je stabilní). Trend vývoje koncentrace glukózy je pacientovi názorně zobrazen tzv. trendovými šipkami (Obr. 2).

Od svého uvedení na trh byly glukózové senzory spojovány především s monitoringem léčby pacientů s diabetem 1. typu. Bez jejich vývoje by také nebyl možný vývoj inzulinových pump směrem k systémům s tzv. hybridní uzavřenou smyčkou, jejíž jsou jednou ze tří základních součástí (5).

Hodnocení CGM dat

Pro hodnocení dále zmiňovaných studií je potřeba znát, jakým způsobem jsou data ze CGM analyzována. Základními sledovanými parametry jsou tzv. čas v cílovém rozmezí (TIR – Time in Range), čas nad, resp. pod cílovým rozmezím (TAR – Time Above Range; TBR – Time Below Range). TIR je na základě mezinárodního konsenzu nastaven v širším rozmezí, než odpovídá fyziologickému rozmezí glykemie, a to na 3,9–10 mmol/l (3).

TAR i TBR se pak dále ještě rozdělují do dvou pásem – na vysokou, resp. velmi vysokou hladinu glukózy (nad 13,9 mmol/l) a analogicky na nízkou, resp. velmi nízkou hladinu (s hranicí 3 mmol/l). Cílem léčby má být TIR alespoň 70 % a samozřejmě minimálně hodnot v těch nejvíce mezních pásmech, tj. v pásmu velmi nízké, resp. velmi vysoké koncentrace glukózy. Pro dospělého pacienta s DM1/DM2 je doporučeno mít v pásmu vysoké glykemie méně jak 25 % hodnot, přičemž velmi vysoké hodnoty mají tvořit méně než 5 %. Co se týká nízkých glykemií, tam je doporučeno mít méně jak 4 % nízkých hodnot a méně jak 1 % velmi nízkých hodnot (shrnuto v Tabulce, též Obr. 3a). Aby bylo možné data validně interpretovat, měl by být záznam alespoň 14denní, přičemž během těchto dvou týdnů by měl mít pacient CGM systém aktivní více jak 70 % času. Z takových údajů pak lze vyvozovat klinické závěry. Pozn. rozmezí jednotlivých pásem i doporučená procenta času v nich mohou být za specifických okolností nastavena i jinak, než bylo uvedeno. Přísnější nastavení platí pro těhotné diabetičky, naopak mírnější pro starší a polymorbidní pacienty (3). Rozbor konkrétních doporučení je již ale nad rámec tohoto článku.

Ve výstupu hodnotícího softwaru vidíme i další údaje: průměrnou hodnotu koncentrace glukózy, tzv. indikátor managementu glukózy (GMI – Glucose Management Indicator) a variabilitu hladiny glukózy

Tab. 1. Přehled CGM terminologie

Označení glykemického pásma	Ekvivalentní označení anglicky		Rozsah pásma (takto přístroje nastaveny defaultně)	Optimální doporučený čas pro pacienta v daném pásmu
Velmi vysoká hladina	Time Above Range (TAR)	Very High (VHigh)	> 13,9 mmol/l	< 5 %
Vysoká hladina		High	10,1–13,9 mmol/l	< 25 %
Cílové rozmezí	Time in Range		3,9–10 mmol/l	> 70 %
Nízká hladina	Time Below Range (TBR)	Low	3–3,8 mmol/l	< 4 %
Velmi nízká hladina		Very Low (VLow)	< 3 mmol/l	< 1 %

Obr. 3a. Hodnocené CGM parametry – AGP (Ambulatory Glucose Profile tj. souhrn, zde za 28 dnů)

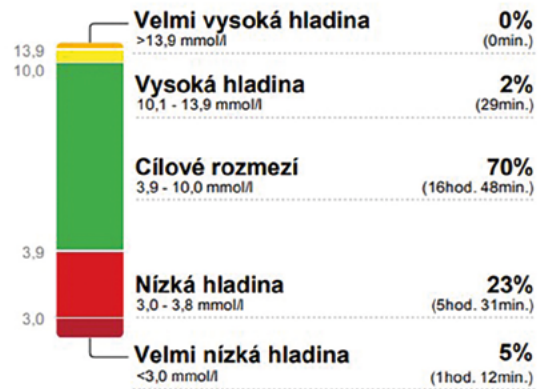
AGP report

11 červen 2024 - 8 červenec 2024 (28 Dny)

LibreView

STATISTIKY A CÍLOVÉ HODNOTY HLADIN GLUKÓZY	
11 červen 2024 - 8 červenec 2024	28 Dny
Doba aktivního senzoru:	74%
Rozmezí a cílové hodnoty pro Diabetes 1. nebo 2. typu	
Rozmezí koncentrací glukózy	Cílové hodnoty % výsledků (čas/den)
Cílové rozmezí 3,9-10,0 mmol/l	Větší než 70% (16hod. 48min.)
Pod 3,9 mmol/l	Menší než 4% (58min.)
Pod 3,0 mmol/l	Menší než 1% (14min.)
Nad 10,0 mmol/l	Menší než 25% (6hod.)
Nad 13,9 mmol/l	Menší než 5% (1hod. 12min.)
Každé 5% zvýšení v čase v rozmezí (3,9-10,0 mmol/l) má klinický přínos.	
Průměrná hodnota koncentrace glukózy	4,9 mmol/l
Indikátor managementu glukózy (GMI)	5,4% nebo 36 mmol/mol
Variabilita hladin glukózy	34,7%
Definováno jako procentuální variační koeficient (% VK); cíl ≤ 36 %	

ČAS V ROZMEZÍCH



Pozn. Problémem tohoto pacienta jsou hypoglykemie; archiv autorky

Obr. 3b. GIR (Glycemia Risk Index)

// GLYCEMIA RISK INDEX CALCULATOR

To calculate the Glycemia Risk Index for CGMs, please enter into the boxes below the percent of time spent in the VLow, Low, VHigh, and High ranges.

% VLow (<54 mg/dL; <3.0 mmol/L)

% Low (54-<70 mg/dL; 3.0-< 3.9 mmol/L)

% VHigh (>250 mg/dL; > 13.9 mmol/L)

% High (>180-250 mg/dL; >10.0-13.9 mmol/L)

Hypoglycemia Component = VLow + (0.8 × Low)

Hyperglycemia Component = VHigh + (0.5 × High)

GRI = (3.0 × HypoComponent) + (1.6 × HyperComponent)

Equivalently,

GRI = (3.0 × VLow) + (2.4 × Low) + (1.6 × VHigh) + (0.8 × High)

DOWNLOAD EXCEL FILE FOR MULTIPLE TRACINGS

Pozn. Stejný pacient jako na Obr. 2a a 3a+3b; výsledek potvrzuje, že pacientovým problémem jsou hypoglykemie; archiv autorky

v %, což je procentuální variační koeficient a jeho hodnota má být ≤ 36 % (Obr. 3a).

Jako další parametr hodnocení dat ze CGM byl zaveden tzv. GIR (Glycemia Risk Indicator), který počítá s výskytem hypoglykemických a hyperglykemických hodnot (6). Na stránkách Diabetes Technology Society je kalkulátor, který po zadání parametrů procentuálního výskytu vysokých, velmi vysokých, nízkých a velmi nízkých hodnot index automaticky spočítá a zobrazí jej i graficky (Obr. 3b).

Software pak generuje tzv. AGP (Ambulatory Glucose Profile), což je souhrn z období, za které jsou data stahována s vyznačením mediánu (50% hodnota) a dalšími percentily. Je to tedy takový „souhrnný typický

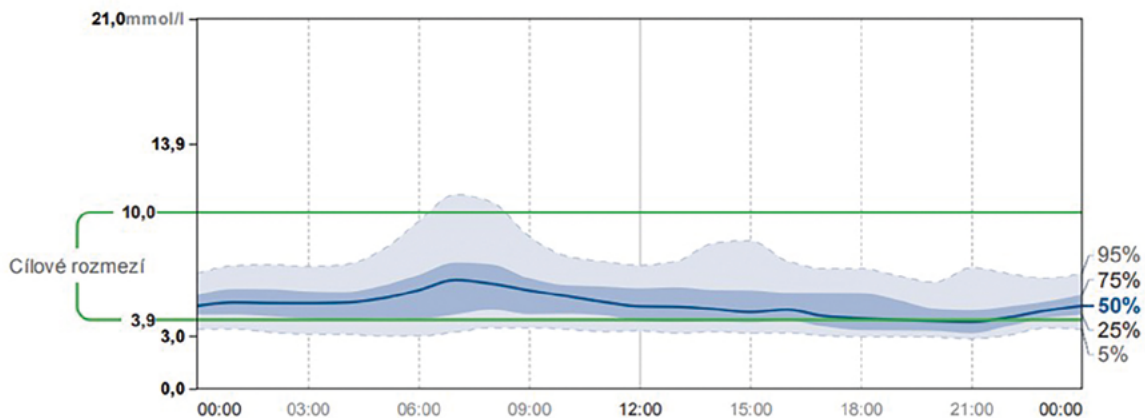
den“, kde lze identifikovat případné setrvalejší trendy (Obr. 4a). AGP ale musí být samozřejmě hodnocen i v kontextu jednotlivých denních profilů (Obr. 4b).

Heterogenita pacientů s DM2

Pacienti s DM2 jsou heterogenní skupinou. Na jednom konci spektra jsou pacienti, kteří jsou dobře kompenzováni na monoterapii metforminem, a na druhém konci pak najdeme ty pacienty s již vyhasínající či zcela vyhaslou vlastní produkcí inzulínu, kteří se neobejdou bez intenzifikovaného inzulínového režimu (IIT – Intensified Insulin Therapy). Inzulínopenický pacient s DM2 je z terapeutického hlediska

Obr. 4a. Ambulantní profil hladin glukózy (Ambulatory Glucose Profile tj. souhrn, zde za 28 dnů)**AMBULANTNÍ PROFIL HLADIN GLUKÓZY (AGP)**

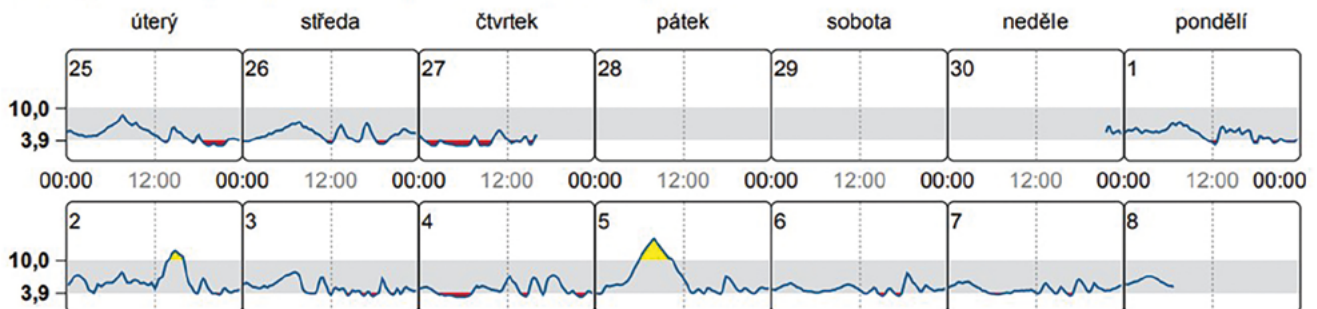
AGP je souhrn hodnot koncentrací glukózy z periody hlášení, s mediánem (50 %) a dalšími percentily zobrazenými tak, jako by se hodnoty vyskytly v jednom dnu.



Pozn. Problémem tohoto pacienta jsou hypoglykemie; archiv autorky

Obr. 4b. Denní profily hladin glukózy**DENNÍ PROFILY HLADIN GLUKÓZY** Posledních 14 dnů. Další dny naleznete v týdenním souhrnném přehledu.

Každý denní profil představuje periodu od půlnoci k půlnoci, datum je zobrazeno v horním levém rohu.



Pozn. zobrazení konkrétních dnů; archiv autorky

velmi podobný pacientovi s DM1, u kterého se rozvinula inzulinová rezistence.

Diabetická porucha u DM2 je dynamická a progreduje různě rychle směrem právě ke klesající autonomní produkci inzulinu a k rozvoji inzulinopenie. Tento proces pak mohou různé okolnosti nečekaně urychlit (nemoc, jiná stresová zátěž, nutnost např. nasazení steroidů atd.). Profesionální CGM („glukózový holter“) je ideálním nástrojem k analýze skutečné situace, v kombinaci s rozбором jídelníčku pacient vidí efekt konkrétního jídla na glykemii, což je vynikající z hlediska nutriční edukace a poskytuje možnost včasné eskalace anti-diabetické terapie. Zároveň je CGM (a nejen profesionální) ideálním nástrojem pro názorné dokumentování efektu pohybové aktivity na glykemii a na edukování úprav inzulinoterapie v souvislosti s pohybovou aktivitou (7).

Zkušenosti s osobním používáním CGM u pacientů s DM2

Podíváme-li se na studie, které se alespoň částečně zaměřovaly na využití osobního CGM u pacientů s DM2, zjistíme, že jsou zatíženy řadou problémů. Konkrétně se jedná o vlastní design studie, kdy byli někdy dohromady do studie zahrnuti pacienti s DM1 i DM2 nebo se jednalo

o pacienty s DM2 různě léčené. U studií hodnotících efekt CGM na výskyt a tíži hypoglykemií pak byla problémem např. již různá definice samotné hypoglykemie. Častým problémem těchto studií byla také krátká doba jejich trvání či nemožnost zaslepení studie. Otázky může vyvolávat i to, že mnohé byly sponzorovány přímo výrobcem daného CGM zařízení (5). Nicméně i přes zmíněné problémy, které se promítají i do metaanalýz těchto studií, lze vyvodit určité závěry, které ukazují na přínos CGM technologií i u pacientů s DM2.

Konkrétně bych zmínila studii REPLACE (8–9). Byla to studie typu RCT (Randomised Controlled Trial) s FreeStyle Libre, která měla 6měsíční základní část a pak následnou část v trvání rovněž 6 měsíců. Pacienti byli léčeni IIT, v intervenované skupině bylo 149 osob (z nich první část dokončilo a vstoupilo do druhé 139 pacientů) a v kontrolní skupině, která prováděla měření glukometrem, pak 75 pacientů. Výsledkem byl signifikantní pokles parametru TBR a menší frekvence hypoglykemií u uživatelů FSL (čas s glykemií < 3,9 mmol/l se zkrátil v průměru o 28 minut za den a v hodnotách < 3,1 mmol/l to bylo průměrně za den o 12 minut méně). Při hodnocení celé intervenované skupiny nebyl ale signifikantní efekt na hladinu HbA_{1c}. To se ale změnilo, pokud byli hodnoceni pouze mladší pacienti (konkrétně mladší 65 let), u starších

Dexcom G7



Řiďte svůj diabetes sebevědomě

Dexcom G7, systém kontinuálního monitorování hladiny glukózy v reálném čase (rt-CGM), vám poskytuje účinné a **snadné** řízení diabetu.

G7 vytvořen pro jednoduchost

Dexcom G7 automaticky odesílá data o glukóze do vašeho chytrého telefonu nebo chytrých hodinek[†], takže snadno uvidíte, jaká je vaše hladina glukózy a kam směřuje - vše bez píchání do prstů*, skenování nebo kalibrací Dexcom G7 je vhodný pro pacienty s diabetem starší 2 let, včetně těhotných žen.

1

Až 10denní životnost senzoru s dodatečnou 12hodinovou dobou na výměnu senzoru.

2

Bezbolestné zavádění s jednoduchým aplikátorem na jedno stisknutí.¹

3

Bezproblémová konektivita s chytrým zařízením[†] nebo přijímačem Dexcom.

4

Nově navržená aplikace se zabudovanou Dexcom Clarity.

G7 vytvořen pro flexibilitu

Dexcom G7 má řadu přizpůsobitelných výstrah, které vás varují v případě vysoké či nízké hladiny glukózy, takže můžete podniknout taková opatření, která budete potřebovat a v době, kdy je budete potřebovat.



Předejděte hypoglykémii

Prediktivní výstraha rizika nízké hladiny glukózy vás pomáhá varovat před blížící se nízkou hladinou a poskytuje vám čas pro preventivní opatření **20 minut před poklesem** do úrovně nízké hladiny glukózy.

Vyhňte se únavě z alarmu

Odložení 1. výstrahy (pouze pro výstrahu vysoké hladiny glukózy) vám umožňuje nastavit určitou dobu, kterou můžete strávit v úrovni vysoké hladiny glukózy před tím, než obdržíte výstrahu.

Diskrétnější s novými funkcemi

Zcela nové tiché a vibrační režimy více vyhovují vašemu životnímu stylu.

*Pokud výstrahy a naměřené hodnoty z Dexcom G7 neodpovídají vašim příznakům a očekáváním, pro rozhodnutí o léčbě použijte glukometr. †Seznam kompatibilních zařízení najdete na www.dexcom.com/compatibility. Pro zobrazení naměřených hodnot glukózy na chytrých hodinkách je vyžadován kompatibilní chytrý telefon. 1 Uživatelská příručka Dexcom G7. **Systém kontinuální monitorace hladiny glukózy Dexcom G7** (označován také jako Dexcom G7; G7), jehož součástí jsou senzor se zabudovaným vysílačem, volitelný přijímač, aplikace Dexcom G7 s funkcí Dexcom Share a aplikace Dexcom Follow, je zdravotnický prostředek určený ke kontinuálnímu měření glukózy v intersticiální tekutině. Čtěte pečlivě návod k použití a informace k jejich bezpečnému používání. Dexcom, Dexcom Follow a Dexcom Clarity jsou registrované obchodní známky společnosti Dexcom, Inc. v USA a v jiných zemích. ©2022 Dexcom International Ltd. Všechna práva vyhrazena. Dexcom International Ltd and její přidružené evropské subjekty. Tento produkt je kryt U.S. patentem. www.dexcom.com | +1.858.200.0200 | Dexcom, Inc. 6340 Sequence Drive San Diego, CA 92121 USA | MDSS GmbH Schiffgraben 41 30175 Hannover, Germany. REV 04/2024 Zdravotnický prostředek používejte pouze v souladu s uživatelskou příručkou. Vhodnost léčby zdravotnickým prostředkem, vyhodnocení léčby a změny léčby vždy konzultujte se lékařem.

pacientů byl pak trend opačný. Což svědčí o tom, že starší pacienti měli větší obavy z hypoglykemií. Důležité také je, že pacienti byli s tímto typem monitoringu spokojeni (signifikantně pozitivní výsledek v interveňované skupině, hodnoceno pomocí validovaných dotazníků Diabetes Treatment Satisfaction) a pozitivní efekt stran hypoglykemií přetrvával i ve druhé fázi. Celkově lepších výsledků dosahovali ti, co se častěji skenovali (8–9). Ve stejné době byly publikovány i výsledky skupiny DIAMOND, která v randomizované kontrolované studii (sponzorované výrobcem daného zařízení) hodnotila efekt používání RT-CGM na HbA_{1c} u nedobře kompenzovaných pacientů s DM2 na intenzifikovaném inzulínovém režimu a zjistila, že uživatelé tohoto zařízení měli opravdu signifikantně lepší HbA_{1c} (průměrný adjustovaný rozdíl v poklesu HbA_{1c} činil mezi skupinami 0,3 % DCCT) než skupina na klasickém glykemickém selfmonitoringu (10). Pozn. – ponecháno vyjádření HbA_{1c} v % DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), pokud je takto použito v originále. Pro představu – 53 mmol/mol je 7 % DCCT.

Zajímavá práce (byť někteří z autorů této práce byli přímo zaměstnanci výrobce daného zařízení) spočívala v porovnání HbA_{1c} před prvním předpisem CGM zařízení a po něm a zaměřovala se na pacienty s DM2, kteří nebyli optimálně kompenzováni a zároveň ale nebyli léčeni IIT. Vzhledem k tomu, že se jednalo o rozbor anonymních databázových údajů (jednalo se o the IBM Explorers database obsahující elektronické zdravotní údaje), bylo k dispozici velké množství dat, a to od 1 034 osob. Autoři uvádí přesvědčivý pozitivní efekt na pokles HbA_{1c} (průměrně pro celou kohortu o 1,5 % DCCT), a to i pokud byly analyzovány jednotlivé podskupiny (pacienti léčeni bazálním inzulínem a pacienti bez inzulínoterapie). U pacientů se vstupně horším HbA_{1c} byl efekt výraznější (pokles byl o 3,7 % DCCT; 11).

Řada pacientů s DM2 je ve světě léčena praktickými lékaři. Např. ve Spojených státech amerických se jedná o cca 85 % pacientů. Systematická přehledová analýza autorů Kieu et al. se zaměřila proto cíleně na benefity, které může CGM technologie (RT, ale i isCGM) přinést pro primární péči (7). Zahrnuto bylo celkem přes 4000 dospělých pacientů. Výběr byl z již výše zmíněných důvodů poněkud problematický pro nehomogenitu a četné nedostatky jednotlivých studií. Nakonec byli pacienti vybráni z 4 randomizovaných kontrolovaných studií, jedné nerandomizované kontrolované studie, 3 kohortových studií a 2 pre/post nekontrolovaných intervenčních studií. Pět studií bylo přitom zaměřeno výhradně na pacienty s DM2 a většina vybraných studií využívala RT-CGM. Pacienti museli být primárně léčeni praktikem, přičemž byla možná konzultace se specialistou, ne ale jeho výhradní péče. Pacienti byli nehomogenní i stran léčebného módu.

Analýza výsledků ukázala efekt na redukcí HbA_{1c} (tzv. vážený průměrný rozdíl mezi skupinami činil 0,43 % DCCT), autoři uvádí ale, že nemohou s jistotou tvrdit jasný benefit CGM na parametry TIR, TAR a TBR. Větší efekt měl tento monitoring u pacientů léčených IIT. Pacienti byli ale velmi spokojeni s používáním CGM (jednalo se o různé standardizované dotazníky) a celkově tedy autoři tohoto systematického review hodnotí přínos CGM i v podmínkách primární péče kladně a doporučují, aby se praktičtí lékaři s touto technologií seznamovali, a zdůrazňují její potenciál i s rozvojem telemedicíny.

Důležité bylo i zjištění, že CGM technologie (konkrétně FSL), má potenciál snížit počet akutních diabetických komplikací (ADK) i celkový počet hospitalizací z různých příčin u pacientů s DM2, kteří jsou léčeni inzulínem (konkrétně se jednalo o pacienty aplikující si krátkodobě nebo velmi krátce působící inzulín). Analyzováno bylo 2 463 pacientů v období 6 měsíců po obdržení FSL ve srovnání se situací během předchozích 6 měsíců. Pokles ADK byl z 0,180 na pacienta a rok na 0,072 a u hospitalizací to pak byl pokles z 0,420 na 0,283 hospitalizací/pacienta/rok (12).

Zcela recentně byla publikována v časopise Diabetologia metaanalýza zaměřená na benefity CGM v porovnání s klasickým glykemickým selfmonitoringem, a to u dospělých pacientů s DM2, bez ohledu na jejich antidiabetickou terapii (13). Autoři hodnotí v této metaanalýze 12 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 1 248 účastníky, přičemž 8 studií se zaměřilo na RT-CGM a čtyři na isCGM. Vyloučeny byly studie trvající méně jak 6 týdnů. Metaanalýza potvrdila pozitivní efekt užívání CGM (jakékoliv personální formy) na kompenzaci diabetu, a to nahliženo jak pomocí HbA_{1c}, tak pomocí ostatních parametrů. Průměrný pokles HbA_{1c} byl 3,43 mmol/mol. Pokles HbA_{1c} byl pozorován bez ohledu na formu antidiabetické terapie, věk participantů či na vstupní HbA_{1c}. Nicméně přeci jen výraznější efekt mělo používání RT-CGM než isCGM. Čas v cílovém rozmezí stoupl o 6,36 %, přičemž čas pod cílovým rozmezím se zkrátil o 0,66 % a čas nad cílovým rozmezím klesl o 5,86 %. Pro lepší představu, co to konkrétně znamená pro pacienta, je dobré tyto údaje přepočítat a vyjádřit v časových jednotkách. Konkrétně tedy pacienti za den trávili v průměru o 92 minut více v cílovém rozmezí, měli o 10 minut méně za den v hypoglykemických hodnotách a o 84 minut méně v hyperglykemickém pásmu (to, že součet neodpovídá, je způsobeno zaokrouhlováním na celé minuty). Rovněž signifikantně poklesla glykemická variabilita. Nicméně autoři uzavírají, že bohužel údaje stran efektu používání CGM na výskyt těžkých hypoglykemií či mikro/makrovasculární komplikací, které je také zajímavé, nebyly dostatečné a není tedy v tomto ohledu možné vyvozovat jasnější závěry.

Byla sice publikována již i systematická přehledová studie, která přinesla poznatky stran TIR jako prediktoru mikrovasculárních komplikací u pacientů s DM2 (14). Jednalo se ale o krátkodobé použití CGM ke zjištění aktuální pacientovi situace, a ne tedy o hodnocení potenciálu CGM ovlivnit skrze zlepšení kompenzace diabetu mikrovasculární komplikace. Je nutné také podotknout, že 10 z těchto hodnocených studií pocházelo z Asie (5/10 bylo z Číny) a je tedy otázkou, jak jsou data přenositelná například na evropskou populaci. Na druhou stranu hodnocený vzorek pacientů byl robustní a tato studie ukázala, že CGM parametry mohou predikovat pacientovo riziko stran mikrovasculárních komplikací. Autoři se zabývali výsledky konkrétně celkem 11 studií, které dohromady zahrnovaly téměř 14 tisíc pacientů. Autoři uzavírají, že zvýšení TIR o 10 % bylo spojeno s poklesem albuminurie, redukcí diabetické retinopatie a nižším výskytem diabetické neuropatie (periferní i autonomní kardiální) (14).

Implementace CGM do reálné léčby pacientů s DM2, praktické poznámky

Z výše uvedeného (i přes určité rozporuplnosti studií) vyplývá, že CGM technologie má potenciál zlepšit kompenzaci pacientů s DM2 a že je pacienty dobře přijímána.

V současné době je úhrada glukózových senzorů pojišťovnou v České republice pro osobní glykemický selfmonitoring vázána na diagnózu DM1. Pozn. – profesionální monitoraci je samozřejmě možné použít i u jiných typů diabetu, vykazovací limit je 3x za rok. Indikací k výkonu je podezření na neuspokojivou kompenzaci (například zvýšený výskyt hypoglykemií, fenomén úsvitu, postprandiální hyperglykemie, zvýšená labilita diabetu, glykovaný hemoglobin > 53 mmol/mol) (15). Je zde vazba samozřejmě na odbornost diabetologie (odbornost 103).

Konkrétně co se týká osobního CGM – senzory Freestyle Libre 2 mohou být předepsány pacientům s diabetem 1. typu léčených intenzifikovanou inzulínovou terapií (v počtu 26 ks senzorů za rok + čtečka na 4 roky). Ke skenování mohou pacienti používat i mobilní telefon (pokud mají kompatibilní přístroj) s nainstalovanou aplikací. Zde je ale důležité upozornit, že při jejich předpisu má dospělý pacient nárok již pouze na 100 ks proužků do glukometru za rok. Senzor je bezkalibrační, vydrží 14 dnů a jeho cena pro samoplátce je 1 734 Kč (informace z webových stránek výrobce). Ostatní senzory jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou také pouze pro pacienty s diabetem 1. typu (roční budget na vyčerpání CGM pomůček aktuálně je 58 434,88 Kč s DPH 12 %, tj. 52 174,00 Kč bez DPH) a musí být splněna určitá medicínská indikace (např. syndrom porušeného vnímání hypoglykemie atd.). Počet proužků do glukometru zde není redukován. Prvním administrativním krokem v tomto případě je poslat ke schválení reviznímu lékaři tzv. oznámení začátku RT-CGM. Po jeho akceptaci pojišťovnou je možné vystavovat

poukazy na senzory/příp. vysílače dle potřeby a nároku pacienta a není již nutné žádat o další schválení.

Pro představu – prodejní cena senzorů pro RT-CGM, když ji přepočítáme na 1 monitorovací den, se pohybuje v podobných cenových hladinách jako pro FSL. Konkrétně pro FSL vychází jeden den na 124 Kč a pro současně na českém trhu dostupné RT-CGM senzory pak to je maximálně 160 Kč/den (zpracováno podle 16).

Technologická sekce České diabetologické společnosti začala vyvíjet úsilí směřující k úhradě CGM pro pacienty s DM2 na IIT (17) a příslušný návrh je nyní v legislativním procesu. Nicméně zatím se nic nemění a úhrada této technologie je stále vázána pouze na diagnózu diabetu mellitu 1. typu. Je to, dle mého názoru, škoda, protože minimálně pro spolupracující pacienty s DM2 (či pro pacienty s pankreatogenním diabetem nebo i jinými formami diabetu) na IIT by to přineslo možnost zlepšit svoji kompenzaci a využívat například inzulínové pumpy s funkcí hybridní uzavřené smyčky. Pacientů, kteří potřebují IIT a nejdna se přitom o pacienty s DM1 a jsou schopni/ochotni technologie obecně využívat, není zase takové množství, aby to pro zdravotnický systém představovalo výraznou další finanční zátěž. Možná i v tomto ohledu je poněkud zkonstatněl stávající rozdělování diabetu a bylo by lepší hovořit o inzulínopenickém diabetu, resp. o diabetu s ještě zachovalou inzulínovou sekrecí. V každém případě je potřeba šířit povědomí o CGM technologii mezi všechny lékaře, kteří v nějakém aspektu přichází do styku s pacienty s diabetem. Je zcela zřejmé, že benefit CGM se netýká pouze pacientů s diabetem 1. typu.

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:** Autorka prohlašuje, že není ve střetu zájmů. K tématu článku se vztahují pouze její odborné konzultace pro firmu Medtronic Czechia s. r. o., ale ke střetu zájmů zde nedochází. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Česká diabetologická společnost (Škrha J, Pelikánová T, Prázný M, Kvapil M). Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. 2020 [cit. 2024-07-06]. Available from: <https://www.diab.cz/standardy>.
2. Zákon o veřejném zdravotním pojištění (příloha č. 3 zákona č. 48/1997 Sb.) [cit. 2024-07-10]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48#f1748039>
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
4. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93.
5. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, et al. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*. 2019;43(4):383-397.
6. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D, et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated by Clinician Ratings. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2023;17(5):1226-1242.
7. Kieu A, King J, Govender RD, et al. The Benefits of Utilizing Continuous Glucose Monitoring of Diabetes Mellitus in Primary Care: A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(3):762-774.
8. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73.
9. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):573-586.
10. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365-374.
11. Wright EE Jr, Kerr MSD, Reyes IJ, et al. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr*. 2021;34(2):184-189.
12. Bergenstal RM, Kerr MSD, Roberts GJ, et al. Flash CGM Is Associated With Reduced Diabetes Events and Hospitalizations in Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc*. 2021;5(4):bvab013. Published 2021 Feb 2. doi:10.1210/endo/bvab013.
13. Jancev M, Vissers TACM, Vissers FLJ, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2024;67(5):798-810.
14. Raj R, Mishra R, Jha N, et al. Time in range, as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002573. doi:10.1136/bmjdr-2021-002573
15. Registrační list -13075. Profesionální kontinuální monitorace pomocí glukózového senzoru. [cit. 2024-07-30]. Available from: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/13075/>
16. Úhrada CGM [cit. 2024-07-10]. Available from: <https://www.cukrovka.cz/uhrada-cgm-a-kompatibilita-jednotlivych-casti+>
17. Úhrada glukózových senzorů pro pacienty s DM2 – aktuální stav jednání [cit. 2024-07-10]. Available from: <https://dia.euni.cz/clanek/8524-uhrada-glukozovych-senzoru-pro-pacienty-s-dm2-aktualni-stav-jednani?bid=2>.

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2024

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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


ResMed
*Changing lives
with every breath*

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Semaglutid v různých indikacích

Lubica Cibičková

Diabetologické centrum, 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
Interní a diabetologická ambulance AIDIN VK s.r.o., Hranice

Semaglutid patří do skupiny GLP-1 receptorových agonistů, kteří mají významný účinek na úpravu glykemie i tělesné hmotnosti. Vývoj podávání semaglutidu vedl k subkutánní aplikaci 1× týdně i perorálně 1× denně. Tento článek poskytuje informace o současných indikacích léčby semaglutidem, ale také kontraindikacích a nežádoucích účincích. Na závěr je zmíněno využití semaglutidu jako antiobezitika.

Klíčová slova: semaglutid, diabetes mellitus 2. typu, GLP-1 agonisté.

Semaglutide in different indications

Semaglutide belongs to the group of GLP-1 receptor agonists, which have a significant effect on the adjustment of blood sugar and body weight. The development of semaglutide administration led to subcutaneous administration once a week and orally once a day. This article provides information on current indications for semaglutide treatment, as well as contraindications and side effects. Finally, the use of semaglutide as an antiobesity drug is mentioned.

Key words: semaglutide, diabetes mellitus type 2, GLP-1 agonists.

Zařazení do skupiny antidiabetik a mechanismus účinku: GLP-1 receptorový agonisté

Semaglutid je homolog humánního GLP-1 (glucagon like peptide) a působí jako receptorový agonista. Analoga GLP-1 se váží na receptor pro GLP-1, aktivují ho a mají s přirozeným GLP-1 stejný účinek. Všechna analoga GLP-1 mají společný mechanismus účinku snižující glykemie, který zahrnuje: na glykemii závislé zvýšení sekrece inzulínu, potlačení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení postprandiální glykemie, dále snížení chuti k jídlu a snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti (1). Semaglutid podobně jako endogenní GLP-1 snižuje glykemie v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké glykemii stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Při hypoglykemii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu (1). Právě mimoglykemické účinky těchto léků (vliv na tělesnou hmotnost, krevní tlak, lipidogram i rozvoj aterosklerózy) vedou k upřednostňování této skupiny antidiabetik v léčbu diabetes mellitus 2. typu (DM2t).

Chemická struktura

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který je vyroben rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*. V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas eliminace přibližně na jeden týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně (2). Základní mechanismus prodloužené délky účinku je vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4 (2).

Subkutánní forma podání vedla dosud u některých pacientů k odmítnutí terapie. Semaglutid je první GLP-1 receptorový agonista, který ke k dispozici i v perorální formě. Aby se při perorálním podání předešlo jeho degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC) (3). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se sníží aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleruje jeho mezibuněčný přenos přes epitel

žaludeční sliznice do systémové cirkulace. Účinek SNAC je časově omezen, závislý na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento unikátní efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Semaglutid je degradován primárně proteolýzou hlavního peptidového řetězce a následnou oxidací SNAC, produkty jsou pak vylučovány močí a stolicí (4).

Indikace

Stále platí, že farmakoterapie DM2t je doporučena, pokud ke kompenzaci hyperglykemie nestačí úprava životního stylu s edukací. Tradičním lékem 1. volby k léčbě DM2t je metformin, a pokud nejsou kontraindikace, musí být dle úhradových podmínek využit jako první volba léčby DM 2. Vzhledem k svým dalším benefitům jsou však stále více preferovány a doporučovány GLP-1 agonisté z důvodu svého antisklerotického působení. Jsou doporučovány u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním (KV) onemocněním nebo s vysokým KV rizikem a také chronickým onemocněním ledvin, protože je prokázán přínos na KV a renální výsledky léčby, a to nezávisle na současném užívání metforminu. GLP-1 agonisty je proto u uvedených skupin pacientů možné zvážit jako terapii 1. volby, popřípadě jako součást časně kombinované léčby, jejímž cílem je prodloužení doby do selhání iniciální terapie.

Semaglutid je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM2t jako doplněk k dietním opatřením a cvičení jednak jako monoterapie (pokud je metformin nevhodný anebo kontraindikován) anebo jako doplněk k ostatním antidiabetikům.

Co se týče úhrady od zdravotních pojišťoven, lze terapii semaglutidem (perorálním i subkutánním) zahájit (v základní úhradě) již při glykovaném hemoglobinu 53 mmol/mol (jak je tomu i u gliptinů). Semaglutid je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} při kontrole po 6 měsících léčby, semaglutid není dále hrazen. V kombinaci s inzulinem nejsou léčivé přípravky s obsahem semaglutidu (v základní úhradě) hrazeny.

Od 1. 3. 2024 došlo ke snížení hranice BMI, při které lze semaglutid předepsat ve zvýšené úhradě, a sice na 30 kg/m² (v tomto případě však platí nutnost hladiny HbA_{1c} vyšší než 60 mmol/mol).

Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii analogem GLP-1 je 0,5–1,5 % (účinnost vysoká až velmi vysoká), navíc je léčba spojena se snížením tělesné hmotnosti.

Kontraindikace

Absolutní kontraindikací léčby semaglutidem je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Dle informací dostupných na stránkách SÚKL, semaglutid nesmí být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Je to z důvodu možného rozvoje diabetické ketoacidózy při rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu při zahájení léčby semaglutidem. Při podávání semaglutidu v kombinaci

s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, proto je doporučeno frekventnější monitorování glykemií.

Při použití GLP-1 agonistů byla pozorována akutní pankreatitida. V případě podezření na akutní pankreatitidu je nutno semaglutid vysadit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba přípravkem nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku u pacientů s městnavým srdečním selháním NYHA IV, podávání se nedoporučuje.

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. U těchto pacientů je proto nutná opatrnost.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (velmi časté) a zvracení (časté). Byly většinou mírné nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání, k přerušení léčby vedly u 4 % subjektů. Závažná hypoglykemie byla pozorována zejména při podávání v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem. Incidence závažné či lehké hypoglykemie byla celkově nízká a nepřekročila při jakékoliv dávce semaglutidu 8 % (4).

Často se dále vyskytly hypoglykemie při použití s jinými perorálními antidiabetiky, bolestí břicha, břišní distenze, flatulence, zácpa, dyspepsie, gastritida, refluxní choroba jícnu, únava, závrať, zvýšení hladin lipázy a amylázy, komplikace diabetické retinopatie; méně často dysgeuzie, říhání, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, reakce přecitlivělosti. Vzácně byla hlášena akutní pankreatitida (semaglutid < 0,1 %, komparátor 0,2 %), anafylaktická reakce, s neznámou frekvencí intestinální obstrukce (podrobně na stránkách www.sukl.cz).

Dávkování

Semaglutid může být podáván jak subkutánně (k dispozici je v předplněných perech jako preparát Ozempic®), tak perorálně (preparát Rybelsus®).

Co se týče injekční formy, tak počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může dávka zvýšit na 1 mg jednou týdně (1). V případě, že je semaglutid přidán k léčbě deriváty sulfonylurey anebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Perorální forma semaglutidu má unikátní napojení na enhancer (viz výše – chemická struktura), který usnadňuje jeho vstřebání v žaludku. Aby se variabilita absorpce co nejvíce snížila, měly by se tablety podávat samostatně ráno na lačno, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či brát jinou perorální medikaci. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena jedna tableta o síle 3 mg, nebo 7 mg, nebo 14 mg denně. Zvykle léčbu zahajujeme tabletou o síle 3 mg a po měsíci titrujeme na 7 mg a po dalším měsíci až k cílové dávce 14 mg denně.

JEDINÝ PERORÁLNÍ GLP-1 RA PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®] semaglutid tablety



Superiorní snížení hladiny HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia[®] a Jardiance[®] 1-3*



Konzistentní redukce tělesné hmotnosti až o 4,3 kg^{1,2,4,a}



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů¹

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM

OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI



^a Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojitě zaslepeného, dvojitě maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS[®] oproti liraglutidu a placebu.⁴

* Superiorní snížení hmotnosti oproti přípravku Januvia[®], srovnatelné snížení hmotnosti oproti přípravku Jardiance[®]1

Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus[®] 3 mg tablety, Rybelsus[®] 7 mg tablety, Rybelsus[®] 14 mg tablety

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

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení; jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg nebo 14 mg. Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 14 mg. Rybelsus[®] má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin. Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani koustat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. *Při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipidy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, *závrť, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgeuzie, akutní pankreatitida, *intestinální obstrukce. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v srovnání blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 2 roky, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 08/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 - Karlín.

^a Všímněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS[®]. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonlylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZZ4RYB00318



Novo Nordisk s.r.o.
Karolínská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety

Interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Musí se proto používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Léčba semaglutidem neovlivnila celkovou expozici paracetamolu, etinylestradiolu a levonorgestrelu, atorvastatinu, digoxinu, metforminu či warfarinu (1). Nepředpokládají se tedy klinicky významné interakce s těmito léky. Po zahájení léčby semaglutidem se však u pacientů užívajících warfarin doporučuje časté monitorování hodnot INR (1).

Pro optimální účinek perorálního přípravku semaglutidu se doporučuje dodržování dávkovacího režimu. Absorpce semaglutidu je vysoce variabilní a může být minimální (2–4 % pacientů nebude mít žádnou expozici), absolutní biologická dostupnost je nízká.

Semaglutid jako antiobezitikum

Až dosud se článek věnoval semaglutidu jako léku pro pacienty s DM2t. V zahraničí však je možné semaglutid využít i v léčbě obezity u pacientů bez DM2t. U nás semaglutid tuto indikaci nemá schválenou, proto uvádím jen okrajovou zmínku na závěr článku. Semaglutid v dávce vyšší, než je indikována u diabetiků, a sice v dávce 2,4 mg týdně subkutánně, je prodáván pod firemním názvem Wegovy®. Jako antiobezitikum je schválen nejen pro léčbu dospělých, ale také dětí od 12 let. Semaglutid 2,4 mg jednou týdně prokázal navíc ve studii SELECT snížení kardiovaskulárních příhod, což je unikátní na poli antiobezitik (5). Ve studiích STEP 1–3 prokázal v této dávce pokles hmotnosti po 68 týdnech o 15–16 % u pacientů bez diabetu a o 9,6 % u pacientů s diabetem a nadváhou či obezitou (6). Žel se v této dávce a indikaci na náš trh zatím nedostal.

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 FNOL-0098892 a IGA_LF_2024_004. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Haluzík R. Semaglutid. *Remedia*. 2019;26:25-31.
2. Račická E. Současné možnosti léčby diabetes mellitus 2. typu pomocí agonistů GLP-1. *Farmakoter Revue*. 2019;4(1):74-82.
3. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diab etol Int*. 2020 Jan 4;11(2):76-86.
4. Račická E. Semaglutid – první perorální agonista receptorů GLP-1 a jeho postavení v léčbě diabetu. *Farmakoter revue*. 2022;7(1):51-56.
5. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, Kushner RF, Marso S, Plutzky J, Brown-Frandsen K, Gronning MOL, Hovingh GK, Holst AG, Ravn H, Lincoff AM. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:61-69
6. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med*. 2022 Jan;134(sup1):5-17.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2024

7

- Hlavní téma: Geriatrický pacient
- Současné možnosti léčby komorových arytmií u srdečního selhání
- Vaskulitidy velkých tepen – nová klasifikační kritéria a nové léčebné možnosti
- Profylaxe venózního tromboembolismu ve vnitřním lékařství
- Aktuální trendy v léčbě astmatu
- Fibrilace síní u nemocných arteriální hypertenzí ve světle nových evropských doporučení
- Výsledky a doporučení pro screening karcinomu tlustého střeva
... a mnoho dalšího



VYJDE
V LISTOPADU

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:**

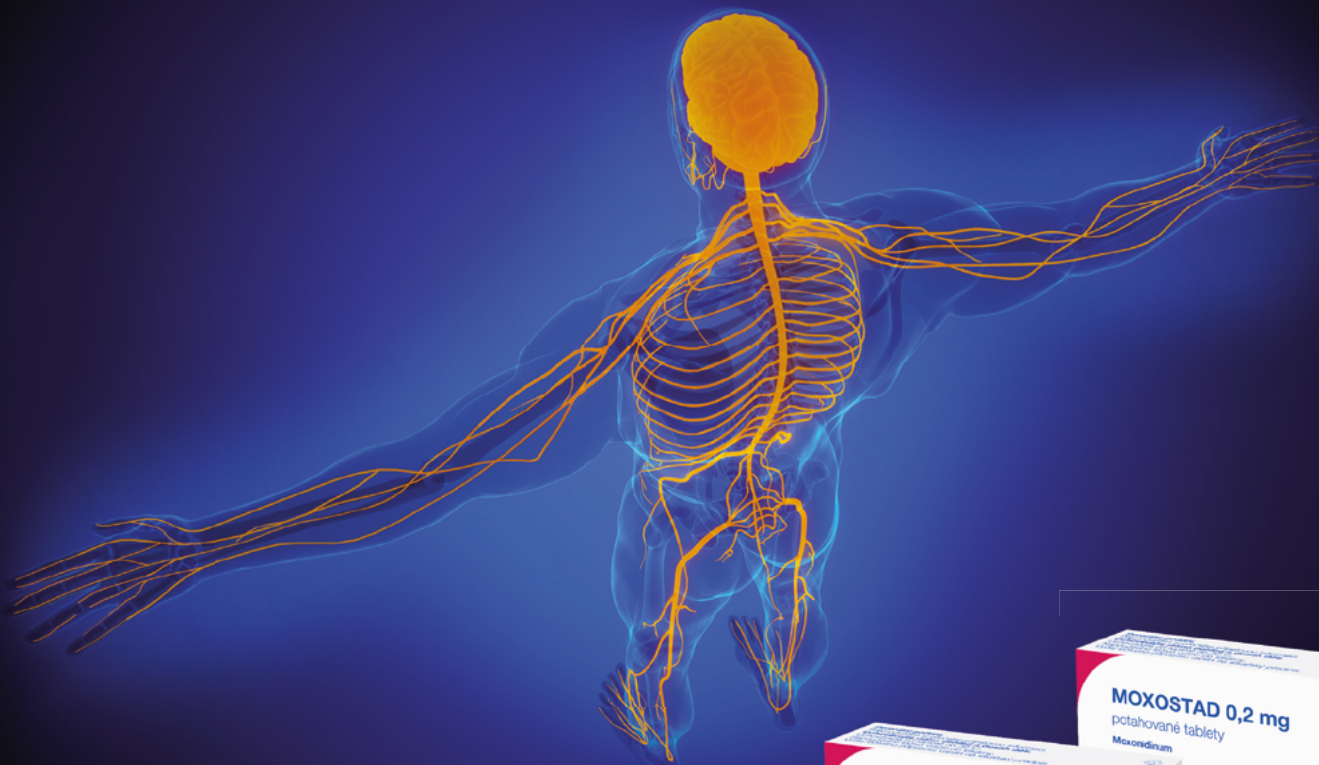
EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Moxostad

moxonidin

ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA



- Centrálně působící antihypertenzivum
- K léčbě lehké až těžké esenciální hypertenze
- Je metabolicky neutrální a snižuje inzulínovou rezistenci
- Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii, případně do kombinace s jinými antihypertenzivy
- Je bez doplatku pacienta



Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2; Moxostad 0,3; Moxostad 0,4 mg potahované tablety

Složení: Moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum. **Indikace:** Léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozděleně do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Není-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (klidová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedostatečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávky, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátorem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregulační. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** Moxonidin se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Moxonidin se vylučuje do mateřského mléka, nesmí být užíván během kojení. Jestliže je léčba moxonidinem zcela nezbytná, je nutné kojení ukončit. **Významné interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tubulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy, vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, poruchy trávení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 28. 5. 2020. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, Tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

Vnitřní lékařství

E-6

2024
ROČNÍK 70



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Mikrovaskulární komplikace diabetu – jejich prevence a léčba

Primární a sekundární prevence cévních mozkových příhod a arteriální hypertenze

INFORMACE

Národní program snížení příjmu soli v ČR v letech 2023–2030 – „30 % do roku 2030“

ZE SPOLEČNOSTI

Z čeho jsme se učili internu?

DOPIS REDAKCI

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Mikrovaskulární komplikace diabetu – jejich prevence a léčba

Microvascular complications of diabetes – their prevention and treatment

Martina Lášticová - - - - - E3

Primární a sekundární prevence cévních mozkových příhod a arteriální hypertenze

Primary and secondary prevention of stroke and arterial hypertension

Jiří Widimský - - - - - E10

INFORMACE / INFORMATION

Národní program snížení příjmu soli v ČR v letech 2023–2030 – „30% do roku 2030“

National salt reduction program in the Czech Republic for 2023–2030 – "30% by 2030"

Jan Václavík, Richard Češka, Michal Vrablík, Jan Piřha a Petr Ořtádal za výbory

České internistické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro aterosklerózu

a České kardiologické společnosti - - - - - E13

ZE SPOLEČNOSTI / FROM THE SOCIETY

Z čeho jsme se učili internu?

What did we learn internal medicine from?

Jan Petrášek - - - - - E18

DOPIS REDAKCI / LETTER TO THE EDITORS

Dopis redakci

Letter to the editors

Milan Kvapil - - - - - E27

Mikrovaskulární komplikace diabetu – jejich prevence a léčba

Martina Lášticová

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Mikrovaskulární komplikace diabetu jsou významnou příčinou morbidity a kardiovaskulární mortality pacientů s diabetes mellitus. Jejich rozvoj a progresse souvisí s chronickou hyperglykemií, ale k dalším rizikovým faktorům patří hypertenze, dyslipidemie, kouření a genetické faktory. Preventivní postupy zahrnují optimální, individualizovanou kompenzaci diabetu a také léčbu dalších ovlivnitelných faktorů. Včasný záchyt jednotlivých komplikací pomocí screeningu a včasná a adekvátní léčba snižují riziko pokročilých stádií jednotlivých komplikací a následných fyzických, sociálních a ekonomických dopadů.

Klíčová slova: diabetická retinopatie, hyperglykemie, nefropatie, neuropatie, prevence

Microvascular complications of diabetes – their prevention and treatment

Microvascular complications of diabetes are a cause of significant morbidity and cardiovascular mortality of patients with diabetes. Their development and progression is associated with chronic hyperglycemia, and other risk factors are hypertension, dyslipidemia, smoking and genetic factors. Preventative strategies should focus on optimal individualized glycemic control, and also treatment of other modifiable factors. Early detection of complications using screening procedures and early and appropriate treatment lower the risk of advanced complications and of their subsequent physical, social and economic impact.

Keywords: diabetic retinopathy, hyperglycemia, nephropathy, neuropathy, prevention.

Úvod

Diabetes mellitus je velmi časté onemocnění, které v roce 2019 postihovalo globálně asi 463 milionů lidí a předpokládá se, že do roku 2045 se jeho výskyt zvýší až na 700 milionů (1). Narůstající prevalence diabetu a prodloužení délky života stráveného s diabetem má významný dopad na rozvoj mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a má celosvětově obrovské společenské a finanční dopady. V ekonomicky vyspělých zemích světa došlo v posledních desetiletích k poklesu výskytu kardiovaskulárních komplikací a kardiovaskulární mortality, ale celosvětově se jejich výskyt spolu s výskytem slepoty na podkladě diabetické retinopatie a renálním selháním u pacientů s diabetem dramaticky zvyšuje (2). Data z epidemiologických studií ukazují, že existuje silná korelace mezi jednotlivými komplikacemi: například diabetická retinopatie (DR) je silně asociovaná s rizikem rozvoje diabetického onemocnění ledvin (DKD) (3). Přítomnost mikrovaskulární komplikace diabetu představuje riziko ekvivalentní konvenčním rizikovým faktorům, jako je kouření, hypertenze a dyslipidemie. Kardiovaskulární riziko

a mortalita se zvyšují s celkovým počtem mikrovaskulárních komplikací a pečlivé pátrání po přítomnosti retinopatie, nefropatie a periferní neuropatie nám poskytuje cennou přídavnou informaci o kardiovaskulárním riziku jedince. Na základě toho je možné volit další preventivní postupy, které zlepší prognózu pacientů s diabetem.

V patogenezi mikrovaskulárních komplikací je na prvním místě chronická hyperglykemie, jejímž důsledkem je komplexní poškození mikrocirkulace. V případě retinopatie je to abnormální cévní permeabilita a okluze s ischemií a následně rozvoj neovaskularizací. V časných stádiích se uplatňují glykace, proteinkináza C a polyolová cesta a současně změny neuronální funkce a průtoku krve sítnicí. V pozdějších fázích, zejména před rozvojem proliferativní diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému, se uplatňují faktory angiogeneze – vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Tento proces může být dále ovlivněn genetickými faktory a dalšími nezávislými faktory, jako je hypertenze a dyslipidemie. Hyperglykemie u diabetického onemocnění ledvin souvisí s rozvojem hemodynamické

kých změn v ledvině; dále se uplatňuje oxidační stres, chronický zánět, hypoxie a nadměrná aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Ty vedou k endoteliální dysfunkci, fibróze a zvýšené cévní permeabilitě. Objevuje se glomerulární hyperfiltrace, ke které přispívá hypertenze a obezita. Následně dochází ke ztrátě podocytů, ztlustění bazální membrány, mezangiální expanzi a glomerulární skleróze. V důsledku ztráty podocytů se objevuje albuminurie; systémová a intraglomerulární hypertenze má pak za následek rozvoj proteinurie (4). U diabetické neuropatie hyperglykemie a neenzymatická glykace spolu s oxidačním stresem a následná endotelová dysfunkce způsobují neuronální ischemii, dále segmentální demyelinizaci a axonální degeneraci.

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie patří k celosvětově nejvýznamnějším příčinám ztráty zraku a ve vyspělých zemích je nejčastější příčinou zhoršení zraku u pacientů ve věku mezi 25 a 74 lety (5).

DR je často asymptomatická až do velmi pokročilých stadií. Progrese může být rychlá a včasná léčba může vést ke zlepšení zraku, zabránit jeho ztrátě a zpomalit rychlost progrese onemocnění.

Diagnostika a klasifikace

DR má 2 hlavní formy: neproliferativní a proliferativní a vyjadřuje nepřítomnost nebo přítomnost abnormálních novotvořených cév vycházejících ze sítnice. DR je následně klasifikována na základě závažnosti (Tab. 1).

Ztráta zraku při DR je důsledkem progrese tohoto onemocnění a může být způsobena makulárním edémem, krvácením z novotvořených cév, odchlípením sítnice nebo neovaskulárním glaukomem. Při PDR může ztráta zraku nastat akutně, pokud dojde ke krvácení do sklivce z abnormálních cév, ale krev se často reabsorbuje a zrak se spontánně zlepšívá v průběhu několika týdnů až měsíců. Trvalá ztráta zraku může nastat při odchlípení sítnice, ischemii makuly, případně při kombinaci těchto faktorů. Vysoce riziková PDR je definována přítomností neovaskularizací na disku optického nervu (více než 1/3 papily), případně jakoukoli neovaskularizací disku za přítomnosti intravitreálního nebo

preretinálního krvácení, anebo za přítomnosti středně těžké či těžké neovaskularizace kdekoli v oblasti sítnice a intravitreálního a preretinálního krvácení. Neléčená vysoce riziková PDR je spojená s 60% rizikem těžkého postižení zraku v následujících 5 letech.

Diabetický makulární edém (DME) se může vyskytnout v kterékoli fázi onemocnění diabetickou retinopatií. Vzniká následkem narušení hematookulární bariéry a vede k akumulaci extracelulární tekutiny, ztlustění sítnice a otoku postihujícímu makulu.

Standardním vyšetřením přítomnosti známek retinopatie je oftalmologické vyšetření s provedením fotografie sítnice. K ověření kapilární ischemie a leaku z novotvořených cév je vhodné provést fluoresceinovou angiografii. Nejlepší metodou k zjištění diabetického makulárního edému je optická koherenční tomografie (OCT), případně speciální stereoskopické vyšetření fundu a fluorescenční angiografie.

Screening

Asymptomatický průběh DR v časných stadiích, kdy je léčba a ovlivnění rizikových faktorů neúčinnější, jsou hlavním důvodem provádění screeningu. Ten umožňuje detekci DR, vyhodnocuje závažnost postižení a identifikuje pacienty, kteří jsou ohroženi ztrátou zraku.

V rámci screeningového vyšetření je možné použít:

Oftalmoskopické vyšetření s biomikroskopem v arteficiální mydriáze – je zlatým standardem ve screeningu diabetické retinopatie

Digitální stereoskopickou fotografií – v mydriáze, případně některé přístroje umožňují vyšetření bez mydriázy. Vyšetření může provádět oftalmolog, případně je možné použít vyhodnocení snímků pomocí umělé inteligence. Systémy využívající umělou inteligenci mají vysokou senzitivitu pro detekci diabetické retinopatie, vyšší než hodnocení zkušeným odborníkem, a jejich využití v klinické praxi je bezpečné; riziko, že systém nedetekuje závažnou nebo léčitelnou DR je nízké (6). Oční kamery bez nutnosti arteficiální mydriázy využívající vyhodnocování snímků pomocí umělé inteligence jsou v současné době dostupné v mnoha ordinacích diabetologů.

Zahájení a frekvence screeningu DR

Dospělí – screening zahájíme u pacientů s DM 1. i 2. typu v době stanovení diagnózy. Diabetes mellitus 2. typu se rozvíjí pomalu a nenápadně a někteří pacienti s DM 2. typu mají DR již v době stanovení diagnózy.

Děti a adolescenti – screening dětského diabetika se provádí od školního věku (7).

Frekvence screeningu – má být individualizovaná s častějšími kontrolami u pacientů s přítomnou nebo progredující DR. Při normálním nálezu a stabilní formě NPDR se screening provádí 1x ročně. Závažnější formy DR vyžadují častější kontroly (po 3 až 6 měsících). Častější kontroly jsou nutné také během těhotenství (v každém trimestru a častější kontroly by měly být i v průběhu 1 roku po porodu) a také při rychlém zlepšení kompenzace diabetu.

Screening diabetické retinopatie v ordinaci diabetologa

Diabetolog vyšetřuje pacienty bez známé diabetické retinopatie a bez dalšího očního onemocnění, u kterého nebylo provedeno vy-

Tab. 1. Klasifikace diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému

Klasifikace	Nález
Bez retinopatie	bez abnormalit
Mírná neproliferativní DR	pouze mikroaneuryzmata
Středně těžká neproliferativní DR	mikroaneuryzmata a další změny (tečkovité a skvrnitě hemoragie, tvrdé exudáty, vatovitá ložiska)
Těžká neproliferativní DR	známky středně těžké NPDR + <ul style="list-style-type: none"> ■ intraretinální hemoragie (> 20 v kvadrantu) ■ flebopatie (ve 2 kvadrantech) ■ intraretinální mikrovaskulární abnormality (v 1 kvadrantu) ■ bez známek proliferativní retinopatie
Proliferativní DR	alespoň 1 z následujících známek: <ul style="list-style-type: none"> ■ neovaskularizace ■ intravitreální/preretinální krvácení
Bez makulárního edému	nepřítomnost ztlustění sítnice nebo tvrdých exudátů na zadním pólu
Diabetický makulární edém	ztlustění sítnice nebo tvrdé exudáty na zadním pólu

šetření očního pozadí déle než 1 rok. Kontraindikovaní jsou pacienti se známou diabetickou retinopatií, se zákalem optických médií (katarakta, zákal sklivce), případně pacienti dispenzarizovaní očním lékařem pro jiné oční onemocnění. Při nálezů diabetické retinopatie předává diabetolog pacienta ke sledování a případně léčbě retinopatie do péče oftalmologa.

Prevence

Zásadní rizikové faktory, které zvyšují riziko diabetické retinopatie, jsou trvání diabetu a kompenzace onemocnění. Dále je to hypertenze, dyslipidemie, přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací – diabetické nefropatie a neuropatie, a těhotenství, které přechodně zvyšuje riziko a progresi DR.

Kompenzace diabetu je primárním preventivním opatřením v prevenci DR. Mnohé studie prokázaly, že čím větší je zlepšení kompenzace, tím výraznější je efekt na snížení rizika. Rychlé zlepšení u dlouhodobě dekompenzovaného diabetika, případně po zahájení léčby diabetu, může vést k přechodnému zhoršení (syndrom časného normoglykemického zhoršení), nicméně i zde jsou jasné důkazy pro snížení rizika v dlouhodobém horizontu. Příčinou je zřejmě prudký pokles glykemie, který vede k vzestupu hladiny růstových faktorů v krvi. Vliv má i stupeň DR na počátku kompenzace DM (8). Moderní diabetologie nabízí technologie (senzory k monitoraci glykemie, inzulinové pumpy s hybridním uzavřeným okruhem), které výrazným způsobem zlepšily možnosti dosažení těsnější kompenzace diabetu a prognózu pacientů bez zvýšeného rizika hypoglykemie. Při převádění pacienta s neuspokojivou kompenzací diabetu a nálezem na očním pozadí na inzulinovou pumpu s hybridním okruhem je vhodnější pozvolná úprava, a proto zpočátku volíme méně přísné nastavení pumpy.

Léčba hypertenze snižuje riziko vzniku DR a dle některých studií zpomaluje progresi (9). ADA doporučuje hodnoty krevního tlaku do 130/80 za předpokladu, že je lze dosáhnout bez závažných vedlejších projevů (10).

Léčba dyslipidemie není cílená specificky pro léčbu nebo prevenci retinopatie, a dosud nebyl spolehlivě prokázán benefit hypolipidemické terapie v tomto ohledu. Nicméně statiny snížily riziko DME v retrospektivní studii (11) a přínosné může být snížení hladiny triglyceridů fenofibrátem (12). Ve studii ACCORD Eye (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) došlo ke snížení progresi retinopatie u pacientů užívajících fenofibrát (13).

Pozitivní vliv na riziko a progresi DR mohou mít i další opatření, např. pravidelná fyzická aktivita. Zde je nutná opatrnost v případě nestabilní proliferativní retinopatie, protože aktivity s použitím Valsalvova manévru mohou vyvolat intravitreální krvácení. Přechodné přerušení fyzické aktivity se doporučuje při akutním krvácení do sklivce. Syndrom spánkové apnoe je další faktor, který zhoršuje diabetickou retinopatii a jeho léčba může snížit riziko a progresi (14).

Těhotenství mírně zvyšuje riziko zhoršení DR u preexistujícího DM 1. i 2. typu a riziko zůstává zvýšené ještě rok po porodu. Vyšší riziko můžeme očekávat u žen s neuspokojivou kompenzací diabetu v době koncepce a již přítomnou DR (15). Dlouhodobé riziko ale není těhotenstvím ovlivněno. Gestační diabetes není spojený s rizikem rozvoje DR.

Léčba

Cílem léčby diabetické retinopatie je zachování zraku a snížení rizika progresi, snížení rizika intravitreálního krvácení a makulárního edému za předpokladu minimálních vedlejších účinků.

Diabetický makulární edém bez zhoršení zrakové ostrosti – rutinní profylaktická léčba není doporučovaná; je vhodné postupovat individuálně po domluvě s pacientem. Můžeme zvolit observaci, nebo aktivní léčbu inhibitory VEGF, fokální anebo mřížkovou laserovou fotokoagulací.

Diabetický makulární edém se zhoršením zrakové ostrosti – u většiny pacientů je indikována injekční intravitreální léčba inhibitory VEGF. Další možností je fokální laserová fotokoagulace, a to zejména u pacientů se zhoršenou compliance, u kterých je problematické zajistit opakované podávání inhibitorů VEGF, případně jako další léčba u pacientů, u kterých byl nedostatečný efekt léčby inhibitory VEGF. Výběr konkrétního léku (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab) závisí na individuálních charakteristikách pacienta. Faricimab je bispecifická protilátka, která inhibuje VEGF-A a angiopoetin-2. Blokádou VEGF dochází ke snížení propustnosti cévní stěny a proliferaci cév, ovlivnění angiopoetinu-2 vede k utlumení zánětu a zlepšení stability cévní stěny. U pacientů s DME refrakterním k intravitreálním inhibitorům VEGF se známkami vitreomakulární trakce je doporučována vitrektomie.

Neproliferativní diabetická retinopatie – v případě těžké nebo velmi těžké NPDR s rizikem progresi je indikována panretinální fotokoagulace. Mírná nebo středně těžká NPDR nevyžaduje léčbu, pokud není doprovázená DME.

Proliferativní diabetická retinopatie – u vysoce rizikové a těžké PDR je doporučována kombinace panretinální fotokoagulace a inhibitorů VEGF. V krátkodobém hledisku jsou účinnější inhibitory VEGF, ale přerušení léčby může vést k progresi onemocnění. Panretinální fotokoagulace má dlouhodobý efekt v prevenci ztráty zraku.

Proliferativní diabetická retinopatie s intravitreálním krvácením a/nebo trakcí makuly – zde je doporučována vitrektomie. Tu je možné zvážit i u pacientů s těžkou PDR s nedostatečným efektem panretinální fotokoagulace.

Diabetická retinopatie není kontraindikací pro kardioprotektivní léčbu aspirinem, nedochází ke zvýšení výskytu hemoragií (5).

Diabetická nefropatie

Chronické onemocnění ledvin u pacientů s DM může mít různé příčiny, ale pokud vznikne na podkladě diabetu, je označováno jako diabetické onemocnění ledvin (DKD, diabetic kidney disease). Postihuje asi 20–40 % pacientů s DM (16). Typicky se objevuje po asi 10 letech trvání diabetu u pacientů s DM 1. typu, ale u pacientů s DM 2. typu může být zjištěno již v době diagnózy. DKD je celosvětově nejčastější příčinou konečného stádia ledvinného onemocnění (ESRD, end-stage renal disease) vyžadujícího dialýzu nebo transplantaci ledviny (17). Přítomnost chronického onemocnění ledvin u pacientů s DM 1. i 2. typu výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko a má velké finanční dopady na zdravotní systémy (18).

Diagnostika a klasifikace

Diagnóza DKD je klinická a je stanovena na základě přítomnosti albuminurie a/nebo snížené eGFR (odhadované glomerulární filtrace).

Často bývá provázána hypertenzí a nejsou přítomny známky jiné primární příčiny ledvinného onemocnění (19). Diagnostická je hodnota ACR v moči (urinary albumin-to-creatinine ratio) ≥ 3 mg/mmol. Typická pro DKD je dlouho trvající anamnéza diabetu, přítomnost retinopatie, albuminurie bez významné hematurie a postupný pokles eGFR. Netytické známky, při kterých bychom měli pátrat po jiných příčinách ledvinného onemocnění, jsou náhlý začátek onemocnění, rychle progredující pokles eGFR, náhlé zvýšení albuminurie nebo rozvoj nefrotického či nefritického syndromu, refrakterní hypertenze a známky jiného systémového onemocnění (20). Klasifikace CKD vychází z hodnoty GFR a albuminurie (Tab. 2).

Symptomy DKD se obvykle objevují až v pokročilých stadiích. Patří k nim únava, nechutenství, otoky končetin. V pokročilých fázích DKD bývají přítomny uremické projevy – nauzea, zvracení, změny chutě, škytavka.

Screening

Screening DKD provádíme vyšetřením poměru albumin/kreatinin ve vzorku ranní moče a vyšetřením renální funkce pomocí sérového kreatininu a odhadu glomerulární filtrace (eGFR).

U pacientů s DM 1. typu by mělo být prováděno 1x ročně od 5. roku po vzniku diabetu. V případě diabetu 2. typu vyšetřujeme 1x ročně od stanovení diagnózy DM. Vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě by pro diagnózu albuminurie měly být pozitivní alespoň 2 ze 3 vzorků moče vyšetřených v průběhu 3–6 měsíců a vyšetření nemá být prováděno při infekci močových cest, po zvýšené fyzické námaze a při menstruaci. Normální albuminurie je definována hodnotou ACR do 3 mg/mmol. Počínající DKD je přítomno při hodnotách ACR 3–30 mg/mmol (albuminurie A2, Tab. 2) (21).

Prevence a léčba

V prevenci diabetického onemocnění ledvin má zásadní význam optimální kompenzace diabetu a léčba hypertenze. Hlavním cílem léčby DKD je pak zabránění progresi do renálního selhání. Sekundárním cílem je snížení kardiovaskulárního rizika, kde je současně nutné ovlivnění dalších rizikových faktorů, včetně kouření, a léčba dyslipidemie.

Kompenzace diabetu

Několik velkých prospektivních randomizovaných studií prokázalo, že intenzivní léčba diabetu s dosažením normoglykemie nebo hodnot blízkých normoglykemii vede k oddálení rozvoje a progresi albumi-

nurie a poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu (22) i 2. typu (23). Na základě dostupných dat je cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 53 mmol/mol. Ve studii ACCORD byly u pacientů s onemocněním ledvin při vstupu do studie pozorovány nežádoucí účinky intenzivní léčby diabetu ve smyslu zvýšeného výskytu hypoglykemie a mortality (24). Zde je ale nutné poznamenat, že pacienti zařazení do intenzivní terapie v rámci studie byli léčeni intenzifikovaným inzulinovým režimem či perorální léčbou s vysokým rizikem hypoglykemie. Dnes jsou k dispozici moderní antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie a dostupné technologie (kontinuální monitorace glykemie) umožňují dosáhnout těsnou kompenzací diabetu při relativně nízkém riziku hypoglykemie. Přesto lze u některých pacientů s CKD a dalšími komorbiditami zvážit méně intenzivní cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu.

Léčba hypertenze

Hypertenze je významný rizikový faktor, který vede k rozvoji a progresi chronického onemocnění ledvin. Antihypertenzní léčba snižuje riziko albuminurie (25) a u pacientů s DM 1. i 2. typu s přítomným chronickým onemocněním ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a UACR ≥ 33 mg/mmol) léčba ACE inhibitory nebo AT-1 blokátory snižuje riziko progresi do ESRD (26). U pacientů s diabetem jsou ke snížení kardiovaskulární mortality a zpomalení progresi chronického onemocnění ledvin doporučeny hodnoty krevního tlaku $< 130/80$ mm Hg (25). Nižší cílové hodnoty ($< 130/80$ mm Hg) je možné zvolit pro pacienty s významnou albuminurií. Léky první linie u pacientů s DKD jsou ACE inhibitory nebo AT-1 blokátory (27).

Renální účinky antidiabetik

Některá antidiabetika mají přímé účinky na ledviny, které nesouvisí s ovlivněním glykemie. SGLT2 inhibitory snižují reabsorpci glukózy v renálním tubulu, snižují hmotnost, krevní tlak, albuminurii a zpomalují pokles GFR mechanismem, který je nezávislý na ovlivnění glykemie (28). Součástí tohoto mechanismu může být snížení oxidačního stresu a tlumivý účinek na hladinu angiotensinu (29). Přímé účinky na ledviny mají i GLP1-RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonists) a byl u nich prokázán nefroprotektivní účinek ve srovnání s placebem (30). Několik studií cílených na pacienty s CKD (CRENDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) prokázaly snížení kardiovaskulárních a renálních příhod při užívání SGLT2 inhibitorů. U pacientů s DM 2. typu s eGFR ≥ 20 ml/min jsou proto doporučovány SGLT2 inhibitory pro zpomalení progresi CKD a snížení rizika srdečního selhání (31); jejich preskripce je umožněna i odborníkům z oboru nefrologie. V případě pacientů s predominantním kardiovaskulárním rizikem GLP1-RA snižují riziko kardiovaskulárních příhod a pravděpodobně snižují riziko progresi CKD (32). Studie FLOW, která je cílena na použití semaglutidu u pacientů s CKD, prokázala pozitivní účinek semaglutidu na zpomalení progresi CKD a úmrtí z renálních a kardiovaskulárních příčin (33).

Antagonisté mineralokortikoidního receptoru

Dalším lékem, u kterého byl prokázán pozitivní vliv na snížení rizika progresi DKD v celém spektru CKD a snížení kardiovaskulárního rizika, je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru finerenon (34).

Tab. 2. Klasifikace CKD podle GFR a albuminurie (27)

		Albuminurie		
		A1	A2	A3
		< 3 mg/mmol	3–29 mg/mmol	≥ 30 mg/mmol
G1	≥ 90 ml/min			
G2	60–89 ml/min			
G3a	45–59 ml/min			
G3b	30–44 ml/min			
G4	15–29 ml/min			
G5	< 15 ml/min			
	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko

Náhrada funkce ledvin

Při progresi DKD do stadia renálního selhání je nutná náhrada funkce ledvin. Nejpozději při poklesu GFR pod 0,5 ml/s dispenzarizuje pacienta nefrolog, který zajišťuje přípravu a zahajuje náhradu funkce ledvin. Zde je možné volit dialýzu (ve formě peritoneální dialýzy nebo hemodialýzy) anebo transplantaci ledviny. Z hlediska přežívání a kvality života pacienta je preferována transplantace ledviny. U pacientů s diabetem 1. typu by měla být zvažena možnost kombinované transplantace ledviny a pankreatu (případně Langerhansových ostrůvků) (21). Důležitým prognostickým faktorem ovlivňujícím výsledek transplantace je doba strávená na dialýze, proto je ideální transplantaci načasovat preemp-tivně, tj. před zahájením dialýzy.

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie (DN) představuje heterogenní skupinu onemocnění s různými projevy. Může postihovat periferní a autonomní nervový systém. Její prevalence souvisí s trváním diabetu a rozvine se přibližně u 50 % pacientů s DM (35). Vysoký výskyt neuropatie má závažné důsledky, včetně bolesti, pádů, opakovaných ulcerací dolních končetin, infekcí a případně amputací končetin. Zejména ulcerace a amputace končetin mají výrazný negativní dopad na kvalitu života pacientů, jsou důvodem častých hospitalizací a představují významnou finanční zátěž pro zdravotní systém.

Klasifikace

Diabetickou neuropatii je možné klasifikovat na základě typu postižených vláken, nebo podle topografie postižení, která je založena na lokalizaci a distribuci neurologického postižení, a v poslední době se zdůrazňuje i možnost reverzibility některých typů neuropatie (Tab. 3) (7).

Nejčastější neuropatie jsou:

Distální symetrická polyneuropatie – je nejčastějším typem DN. Začíná na dolních končetinách akrálně a je charakterizována progresivní ztrátou citlivosti, která koreluje se ztrátou senzitivních vláken. K dalším průjevům patří brnění, pálení, chlad, bolesti, zejména v noci. V těžších případech pak postihuje i motorická vlákna. Typická distribuce je „punčochovitá“ a „ponožkovitá“. Je spojena s rizikem vzniku ulcerací na dolních končetinách – syndromem diabetické nohy.

Autonomní neuropatie – může postihovat různé orgánové systémy včetně kardiovaskulárního, gastrointestinálního, genitourinárního, sudomotorického a vasomotorického, a také neuroendokrinní systém. Nejčastěji se projevuje jako syndrom porušeného rozpoznávání hypoglykemie, klidová tachykardie, ortostatická hypotenze, gastroparéza, obstrukce, průjem, inkontinence stolice, erektilní dysfunkce, neurogení močový měchýř a sudomotorická dysfunkce s projevy zvýšeného nebo sníženého pocení.

Další formy neuropatie viz tabulka 3.

Charcotova neuroosteoartropatie – vzniká jako důsledek těžké diabetické neuropatie, a to autonomní i periferní, a mikrotraumat, která vznikají při lokální osteoporóze kostí způsobené především autonomní neuropatií. V počátečné fázi dochází k rozvoji zánětu, který vede k osteolýze a následně dalším frakturám a dislokacím kloubů. V aktivním stadiu se vyznačuje teplou a zarudlou kůží (rozdíl kožní teploty oproti

kontralaterální končetině o víc než 1–2 °C), edémem, bolestivostí a tendencí k rychlé deformaci kostních struktur nohy.

Diagnostika a screening

První známky diabetické polyneuropatie odráží postupnou ztrátu integrity tlustých myelinizovaných a tenkých myelinizovaných a nemyelinizovaných nervových vláken. Ztráta tlustých nervových vláken vede k poruše vibračního čítí a propriocepce a ztrátě reflexu Achillovy šlachy. Postižení tenkých nervových vláken zhoršuje povrchové čítí a vnímání teploty. Při poruše povrchového čítí je pacient ohrožen rizikem vzniku syndromu diabetické nohy. V tomto případě je nutné ho edukovat, vybavit preventivní obuví a vložkami do ní.

Diabetolog, případně internista nebo praktický lékař, provádí minimálně 1x ročně vyšetření na průkaz senzorickomotorické neuropatie. Vyšetření zahrnuje vyšetření nohou inspekcí, vyšetření periferních pulzů, kožní teploty a orientační neurologické vyšetření nohou. Při inspekci hodnotíme kožní poruchy – hyperkeratózy, otlaky, plísně, ulcerace, ragády, změny barvy a teploty kůže; dále kostní deformity – kladívkovité prsty, haluces valgus, poruchy nožní klenby, osteoartropatie. Důležitou součástí vyšetření je zhodnocení vhodné obuvi. Při manifestaci DM 2. typu se vyšetření provádí ihned, v případě DM 1. typu po 5 letech od diagnózy.

Pro diagnózu senzorickomotorické neuropatie svědčí přítomnost alespoň jednoho se tří kritérií: 1. subjektivní příznaky, 2. objektivní nález, 3. elektrodiagnostika. Pro screening postačuje vyšetření prvních dvou.

Vyšetření povrchového čítí (lze použít jedno z uvedených vyšetření):

- Taktilní čítí (10 g monofilamenta) – je prováděno na 3 místech z plantární strany nohy (1., 3., 5. metatarzofalangeální kloub). Vyšetřuje se 6 bodů na obou nohách mimo oblast hyperkeratóz. Každý bod je testován třikrát, jedna aplikace musí být slepá. Pozitivní nález je, když pacient nesprávně odpoví na 2 ze 3 podnětů v jednom bodě.
- Diferenciace ostrých a tupých předmětů – pacient rozlišuje mezi „ostrým“ (tupá jehla) a „tupým“ vjemem (např. sirka). Za abnormální je považováno 6 a méně správných odpovědí z 10 stimulací.

Hluboké (vibrační) čítí (lze použít jedno z uvedených vyšetření):

- Graduovaná ladička 128 Hz – pacient má při vyšetření zavřené oči a před vyšetřením je nutno pacienta seznámit s charakterem vjemu. Ladička je přikládána na bazi distální falangy z nehtové strany nebo na 1. metatarz, a na distální interfalangeální kloub II. a III. prstu. Hodnotí se průměr ze 3 po sobě následujících měření pro

Tab. 3. Klasifikace diabetické neuropatie dle možné reverzibility (7)

Rychle reverzibilní	hyperglykemická neuropatie inzulinová neuritida (neuropatie vyvolaná léčbou)
Reverzibilní	mononeuropatie <ul style="list-style-type: none"> ■ proximální motorická neuropatie ■ kraniální neuropatie (parézy n. III, IV, VI, VII) ■ torakoabdominální neuropatie kompresivní neuropatie
Progresivní	symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie polyneuropatie tenkých vláken autonomní neuropatie
Směšené formy	

Tab. 4. Klasifikace rizika ulcerace (podle mezinárodního konsenzu, 40)

Kategorie	Charakteristika	Frekvence kontrol
0	bez senzoričké neuropatie	1× ročně u ošetřujícího lékaře
1	senzoričká neuropatie	každých 6 měsíců u ošetřujícího lékaře
2	senzoričká neuropatie a známky ICHDK a/nebo deformity nohou	každé 3 měsíce v podiatrické ambulanci
3	předchozí ulcerace	každé 1–3 měsíce v podiatrické ambulanci

každou končetinu zvlášť. Ladička je graduována do 8 stupňů a za abnormální nález je ve věku do 50 let považován práh vibračního cití nižší nebo rovný 5 a nad 50 let věku nižší nebo rovný 3.

- Biothesiometr – opět má pacient při vyšetření zavřené oči a před vyšetřením ho seznámíme s charakterem vjemu. Vibrační sonda se přiloží na bazi distální falangy z nehtové strany a pozvolna se zvyšuje amplituda přidáváním voltáže. Ve chvíli, kdy pacient pocítí vibrace, oznámí to vyšetřujícímu. Hodnotí se průměr 3 po sobě jdoucích měření prahu vnímání vibrace na obou končetinách. Vibrační práh nad 10–15 V do 40 let věku svědčí pro přítomnost neuropatie, hodnota nad 25 V je diagnostická bez ohledu na věk.

Diagnostika autonomní neuropatie se provádí u diabetiků 1. a 2. typu s přítomností symptomů postižení jednotlivých systémů. V diabetologické ordinaci je vysloveno podezření na autonomní neuropatii na základě dotazníku (příloha 1), a přítomnosti klidové tachykardie nad 100/min. Dále se provádí vyšetření reakce systolického krevního tlaku na ortostázu a podle Neuropadu je možné zjistit poruchu sudomotorické funkce na nohách. Při přítomnosti symptomů a pozitivitě těchto testů doporučujeme vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie v diabetologickém centru (36).

Prevence a léčba

Kompenzace diabetu ve smyslu normoglykemie již v době zjištění diagnózy DM 1. typu je prevencí rozvoje diabetické periferní polyneuropatie a kardiovaskulární autonomní neuropatie (37). U DM 2. typu nejsou důkazy pro přínos normoglykemie tak přesvědčivé (38), ale některé studie prokázaly zpomalení progresu neuropatie (39).

V prevenci syndromu diabetické nohy je základem pravidelná kontrola nohou a obuvi při každé návštěvě ošetřujícího lékaře a edukace pacienta. Pacienty je nutné dispenzarizovat podle stupně rizika syndromu diabetické nohy (Tab. 4). (40).

V případě rozvoje neuropatického defektu je nutné správné odlehčení ve spolupráci s podiatrem. Odborné řešení podiatra, případně i ortopeda, vyžaduje i akutní forma Charcotovy neuroosteoartropatie.

Příloha 1. Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie

I. Kardiovaskulární systém:
1. Míváte bušení srdce?
2. Omdléváte nebo míváte točení hlavy při postavení?
II. Gastrointestinální systém:
1. Míváte pocit plnosti po jídle nebo potíže s polykáním, škytavky?
2. Míváte potíže s vyprazdňováním – průjmy nebo zácpy?
3. Neudržíte stolici?
III. Urogenitální systém:
1. Míváte potíže s udržením moče?
2. Míváte jiné potíže s močením?
3. Míváte problémy v pohlavním životě (např. poruchy erekce)?
IV. Kůže
1. Míváte návaly pocení po jídle nebo v noci?
2. Potíte se nápadně více na horní polovinu těla?
3. Nepotíte se na dolních končetinách? (ano, nepotím)
4. Snášíte špatně horko a vyšší teploty?

Hodnocení se provádí individuálně. Jakákoliv kladná odpověď vede lékaře k verifikaci potíží (dif. dg. organická příčina nebo autonomní neuropatie) (36)

Jedná se o velmi závažný stav, který bez terapie vede k trvalým deformacím nohy.

Kauzální léčba senzoričkomotorické ani autonomní neuropatie v současné době není dostupná. V léčbě neuropatické bolesti, která výrazně zhoršuje kvalitu života, vede k omezení mobility a přispívá k depresi, je možné použít pregabalin a duloxetin. Účinná mohou být také tricyklická antidepresiva, venlafaxin, případně karbamazepin. Ke zmírnění subjektivních potíží je u některých pacientů možné využít i kyselinu alfa-lipoovou, která snižuje oxidační stres, studie hodnotící její účinnost ale přinášejí nekonzistentní výsledky (41). Při neúčinnosti uvedené léčby a úporných bolestech je možné zvolit podávání opiátů.

Součástí léčby diabetické neuropatie by měla být i přiměřená fyzická aktivita, rehabilitační a případně lázeňská léčba.

Závěr

Mikrovaskulární komplikace diabetu představují každá samostatně pro pacienta významný zdroj morbidit, ale jsou současně silným prediktorem kardiovaskulárního onemocnění. K zásadním principům prevence a léčby patří adekvátní edukace pacienta, pravidelné provádění dobře dostupných screeningových vyšetření a včasná léčba, aby nedošlo k progresi do pokročilejších, invalidizujících stadií. Specificky je důležité se zaměřit na ovlivnění rizikových faktorů včetně zdravého jídelníčku, pravidelné fyzické aktivity, ovlivnění kouření. Dále také snahou o dosažení optimální kompenzace diabetu, léčbou hypertenze a dyslipidemie.

V léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku můžeme využívat léky prokazující benefit v této oblasti, jako jsou SGLT2 inhibitory a GLP1 agonisté.

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

LITERATURA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabete Res Clin Pract. 2019;157:107843.

2. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3-16.

3. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(3):467-478.
4. Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(8):662-675.
5. American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S231-243.
6. Zhelev Z, Peters J, Rogers M, et al. Test accuracy of artificial intelligence-based grading of fundus images in diabetic retinopathy screening: A systematic review. *J Med Screen.* 2023;30(3):97-112.
7. Pelikánová T, Bartoš V, et al. *Praktická diabetologie.* 6. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius, 2018. ISBN 978-80-7345-559-0.
8. Bain SC, Klufas MA, Ho A, et al. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:454.
9. UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47:S179.
11. Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:4.
12. Keech AC, Mitchell P, Summaman PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687.
13. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363:233.
14. Altaf QA, Dodson P, Ali A, et al. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:892-900.
15. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R et al. Global estimates of diabetic retinopathy prevalence and progression in pregnant women with preexisting diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140:486-494.
16. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care.* 2014;37:24-30.
17. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733.
18. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-1673.
19. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney disease: Challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
20. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 60:850-886.
21. Pelikánová T, Viklický O, Rychlík I, et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021.
22. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:793-800.
23. UK Prospective Diabetes Study. (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837.
24. Papadimitrou V, Lovato L, Doumas M, et al. ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015;87:649-659.
25. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:1273-1284.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
27. American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S219-230.
28. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Col Cardiol.* 2018;72:1845-1855.
29. Yarbeygi H, Butler AE, Atkin SL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2018;234:223-230.
30. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation.* 2022;145:575-585.
31. McGuire DK, Shih WJ, Consentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148-158.
32. Zelniker TA, Wiwiot SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022-2031.
33. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2024;391:109-121.
34. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474-484.
35. Liu X, Xu Y, An M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0212574.
36. Lácigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016).
37. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14:528.
38. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD007543.
39. ACCORD Study Group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-430.
40. Jirkovská A., et al. Syndrom diabetické nohy – Prevence, diagnostika a terapie. *Geum* 2022. ISBN 978-80-87969-61-8.
41. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, et al. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;CD012967.

Primární a sekundární prevence cévních mozkových příhod a arteriální hypertenze

Jiří Widimský

III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou jednou z nejčastějších kardiovaskulárních komplikací, přičemž arteriální hypertenze je považována za nejvýznamnější rizikový faktor. Odhaduje se, že více než 50 % CMP je způsobeno hypertenzí a vysoký krevní tlak sám o sobě zvyšuje riziko CMP 3–4x! Hypertenze je navíc samostatným rizikovým faktorem pro vznik fibrilace síní.

Následující stručný souhrn se zabývá přístupy k antihypertenzní léčbě u primární a sekundární prevence cévních mozkových příhod. Adekvátní kontrola hypertenze farmakologickou léčbou vede (kromě jiných benefitů) k významnému snížení rizika jak ischemických, tak i hemoragických CMP. Časně zahájená antihypertenzní léčba zpomaluje i rozvoj kognitivních poruch. V textu jsou stručně sumarizovány současné přístupy k farmakologické antihypertenzní intervenci. Léčba hypertenze v akutní fázi CMP závisí na vyvolávající příčině, použité léčbě a časovém odstupu od vzniku symptomů. Podrobnosti přesahují rámec tohoto textu.

Klíčová slova: primární a sekundární prevence, cévní mozkové příhody, hypertenze, terapie.

Primary and secondary prevention of stroke and arterial hypertension

Strokes are among the most common cardiovascular complications, with arterial hypertension being considered the most significant risk factor. It is estimated that more than 50% of strokes are caused by hypertension, and high blood pressure alone increases the risk of stroke by 3–4 times! Furthermore, hypertension is an independent risk factor for the development of atrial fibrillation.

The following brief summary addresses approaches to antihypertensive treatment in the primary and secondary prevention of strokes. Adequate control of hypertension through pharmacological treatment leads (among other benefits) to a significant reduction in the risk of both ischemic and hemorrhagic strokes. Early initiation of antihypertensive treatment also slows the progression of cognitive disorders. This text briefly summarizes current approaches to pharmacological antihypertensive intervention. The treatment of hypertension in the acute phase of a stroke depends on the underlying cause, the treatment used, and the time elapsed since the onset of symptoms. Details are beyond the scope of this text.

Key words: primary and secondary prevention, stroke, hypertension, therapy.

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou jednou z nejčastějších kardiovaskulárních komplikací. Zaujímají třetí místo v úmrtnosti a první místo v invaliditě. Existuje sice řada rizikových faktorů CMP (viz Tab. 1), ale arteriální hypertenze je pokládána za ten nejvýznamnější, modifikovatelný,

jak pro ischemické tak i hemoragické CMP. Odhaduje se, že více než 50 % CMP je způsobeno hypertenzí a vysoký krevní tlak sám o sobě zvyšuje riziko CMP 3–4x! Navíc neléčená hypertenze zvyšuje riziko lézí bílého hmoty a progresi kognitivního deficitu se vznikem demence (1). Riziko CMP tak stoupá takřka lineárně s výší zejména systolického

Tab. 1. Základní rizikové faktory cévní mozkové příhody (modifikováno podle 1)

Neovlivnitelné:	Ovlivnitelné:
Věk	Hypertenze
Pohlaví	Diabetes mellitus
Rasa	Dyslipidemie
Dědičnost	Fibrilace síní
Předchozí CMP nebo TIA	Srdeční onemocnění
	Stenóza karotid
	Primární aldosteronismus
	Nikotinismus
	Nadměrná konzumace alkoholu
	Nízká vytrvalostní fyzická zátěž

krvní tlaku. Nejvyšší riziko je tak pozorováno u izolované systolické hypertenze starších osob či rezistentní hypertenze. Primární aldosteronismus s často rezistentní hypertenzí a vyšším výskytem fibrilace síní je tak považován za samostatný rizikový faktor CMP.

V následujícím textu se budeme věnovat zejména arteriální hypertenzi, respektive léčebným přístupům v primární a sekundární prevenci CMP. Omezíme se na stručné shrnutí aktuálních poznatků, vycházející z recentních doporučení. Podrobnosti jsou uvedeny jinde (1).

Primární prevence

Pokles výskytu CMP je nejvýraznějším výsledkem dlouhodobé anti-hypertenzní léčby. Prakticky ve všech randomizovaných studiích klesá výskyt CMP tím více, čím více je snížen TK a tento pokles je pozorován při všech terapeutických režimech (2). V rámci léčebných snah bychom se vždy měli zaměřit na nefarmakologickou léčbu jako redukce hmotnosti, zvýšení pohybové aktivity, abstinence kouření či omezení příjmu alkoholu. V drtivé většině případů však musíme použít pro adekvátní snížení TK i antihypertenzní farmakologickou léčbu.

Význam medikamentózní léčby hypertenze v primární prevenci je nejlépe ilustrován ve studiích starších osob. Antihypertenzní léčbou bylo dosaženo významného a dramatického snížení výskytu všech forem CMP (mezi 28–46 %), v kontrastu s menším ovlivněním rizika koronárních příhod.

Metaanalýzy srovnávající jednotlivé skupiny antihypertenziv ukazují, že blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou mírně účinnější, ale tento efekt je vyvážen mírným nárůstem srdečního selhání; betablokátory jsou naopak méně účinné (3). Bohužel nemáme data u modernějších beta-blokátorů s vysokým indexem kardioselektivity.

Musíme si však uvědomit, že většina hypertenzních osob potřebuje kombinační léčbu nejméně dvěma antihypertenzivy a tak srovnávání různých modalit monoterapie je ošidné. V tomto kontextu mnoho dat nemáme a tak jednoznačné doporučení stran preference kombinační léčby je problematické. Například ve studii ACCOMPLISH srovnávající dvě různé kombinace /ACE-inhibitory (ACEI) + BKK versus ACEI + diuretika/ byla tendence k významnějšímu ovlivnění rizika fatálních i nefatálních CMP při terapii ACEI + BKK, ale rozdíly nedosáhly statistické významnosti (4). Antihypertenzní léčba zpomaluje rozvoj kognitivních poruch; nejvíce důkazů je pro dihydropyridinové BKK, zejména nitrendipin (5); data existují i pro ACE-inhibitory/diuretika (6). Cílové hodnoty klinického TK jsou stejné jako u dalších skupin, tj. pod 140/90 mm Hg, optimálně

kolem 130/80 mm Hg (7). Předpokládá se, že hodnota systolického TK 130 mm Hg zhruba odpovídá TK 120 mm Hg při automatickém měření bez přítomnosti personálu tak, jak bylo provedeno ve studii SPRINT (8). Není přesvědčivě doloženo, že by intenzivní farmakologická léčba hypertenze více snižovala riziko CMP (8). Ve studii ACCORD sice intenzivní farmakologická léčba hypertenze s TK pod 120 mm Hg vedla ve srovnání se standartní léčbou ke snížení rizika CMP o 41 %, avšak nedošlo k poklesu kardiovaskulární či celkové mortality (9). Antihypertenzní léčba by se měla podávat i v případě nemocných ve věku 80 let a více na základě výsledků studie HYVET (10). U této populace postačí snížení sTK na hodnoty kolem 150 mm Hg (10).

Nemalou skupinu tvoří hypertenici s fibrilací síní, cílové hodnoty jsou u nich stejné jako u osob se sinusovým rytmem (7). Nižší výskyt nově vzniklé fibrilace síní či jejich recidiv byl popsán při dlouhodobé léčbě AT1-blokátory nebo ACEI, případně betablokátory, zejména u pacientů po IM a se srdečním selháním. U permanentní fibrilace síní jsou preferované léky, které zároveň kontrolují tepovou frekvenci, buď beta-blokátory nebo verapamil.

V rámci primární prevence CMP bychom pochopitelně měli preferovat látky s 24hodinovým působením, snižující nejen TK, ale i jeho variabilitu. Je jasné, že bychom měli více používat kombinační strategii včetně fixních kombinací. Opatrnost je však namístě u starších křehkých pacientů s rizikem ortostatické hypotenze.

Sekundární prevence

Předchozí studie u nemocných s hypertenzí po proběhlé CMP prokázaly příznivé účinky antihypertenzní léčby na výskyt nejen recidiv CMP, ale i na výskyt všech kardiovaskulárních příhod (11). Léčba je jednoznačně indikována u hypertenze; v souladu s výsledky studie PROGRESS ji můžeme podávat i při vysokém normálním TK (12). Již méně jasná je doba zahájení antihypertenzní léčby po CMP. Současná evropská guidelines doporučují zahájit antihypertenzní léčbu u stabilizovaných pacientů s vyšším TK několik dní po CMP, v případě proběhlé transitorní ischemické ataky (TIA) ihned (11). Podle některých jiných názorů má navýšování léčby s cílem striktní kontroly TK po ischemické CMP probíhat při hemodynamické stabilitě trvající alespoň dva týdny (13).

Cílové hodnoty TK v sekundární prevenci nejsou zcela jasné, přestože se v řadě studií ukazuje fenomén „čím níže, tím lépe“ pro riziko CMP. To však platí jen do určitého rozmezí, které se dle většiny názorů pohybuje u klinického systolického TK kolem 120 mm Hg. Za optimální se dle současných doporučení a metaanalýz považuje rozmezí systolického TK 120–139 mm Hg (11, 13). Ke snižování TK pod 140/90 mm Hg by mělo docházet postupně a v případě dobré tolerance, zejména u mladších osob je možné snížit systolický TK na hodnoty kolem 130 mm Hg. Je však nutné zohlednit rovněž individuální charakteristiky pacienta včetně věku, pohyblivosti, kognitivních funkcí a dalších doprovodných onemocnění. Nedoporučuje se snižovat STK pod 120 mm Hg (11).

Otázka výběru antihypertenzní léčby v sekundární prevenci je předmětem trvajících kontroverzí. Metaanalýzy uvádějí nižší protektivní účinky beta-blokátorů ve srovnání s dalšími antihypertenzními skupinami, zejména dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (11, 14). Příčiny či přesný mechanismus nižšího účinku nejsou jasné, neb

beta-blokátory ve srovnání s placebem rovněž snižují výskyt CMP (11) a potenciálně negativní účinky beta-blokátorů na mozkovou cirkulaci nejsou dokumentovány. Pokud jsou u individuálního pacienta po CMP i další vhodné indikace pro beta-blokátory, není důvod je nepodávat (11, 15). V sekundární prevenci jsou tak upřednostňovány RAS blokátory, diuretika (zejména indapamid) a blokátory kalciových kanálů.

Léčba hypertenze v akutní fázi CMP je stále předmětem mnoha kontroverzí, výsledky řady studií nejsou konzistentní. Konkrétní terapeutické postupy se řídí charakterem CMP (ischemické v. s. hemoragické), časovým odstupem od vzniku symptomů v případě krvácení, použitím reperfuze strategie (trombolýza či mechanická trombektomie) a rovněž i případnou další doprovázející akutní situací (např. aortální disekce). U nejčastějšího typu – ischemických CMP lze s antihypertenzní léčbou vyčkat 3 dny v případě TK pod 220/120 mm Hg. V případě TK nad tuto hranici lze zvážit snížení TK o 15 % v prvních 24 hod. Při použití reperfuze strategie je vhodné snížit TK pod 180/105 mm Hg v prvních 24 hod. pro snížení rizika krvácení. V případě hemoragické CMP volíme razantnější snižování TK v závislosti na délce odstupe od vzniku

symptomů. V podrobnostech odkazujeme na současná doporučení evropské společnosti pro hypertenzi (11), European Stroke Organisation (16), či článek věnovaný specificky této komplikované problematice (17).

Přirozenou součástí sekundární prevence CMP jsou i další přístupy, jako je podávání statinů, antitrombotická léčba apod. Podrobnosti jsou uvedeny jinde (1).

Závěry

Hypertenze je nejdůležitějším rizikovým faktorem CMP. Kontrola hypertenze významně snižuje riziko CMP v primární i sekundární prevenci. Klinický krevní tlak by měl být snížen na hodnoty pod 140/90 mm Hg a cílové hodnoty by měly být kolem 130/80 mm Hg. V první linii léčby se doporučují RAS blokátory, dihydropiridinové blokátory kalciových kanálů a diuretika. Nedílnou součástí prevence CMP je i podávání statinů a antitrombotické léčby u ischemických CMP. Léčba hypertenze v akutní fázi CMP závisí na vyvolávající příčině, použité léčbě a časovém odstupe od vzniku symptomů. Podrobnosti přesahují rámec tohoto textu.

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

LITERATURA

1. Widimský J, et al. Hypertenze, 5.vydání, 2019, 1-553, Maxdorf.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321-41.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
5. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-51.
6. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:10.
7. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a KV prevence, suplementum* 2022, str. 1-25.
8. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
9. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
10. Bulpitt CJ, Becket NS, Cooke J, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results from the pilot study for Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21:2409-17.
11. Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of Arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2023;41(12):1874-2071.
12. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
13. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPSS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-15.
14. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967.
15. Dawson J, Bejot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022; 7:1–11.
16. Sandset E, Anderson CS, Bath PH, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal* 2021, Vol. 6(2):X48–L89.
17. Widimský J. Léčba hypertenze v akutní fázi cévních mozkových příhod. *Hypertenze a KV prevence*, 2024, 2 v tisku.

Národní program snížení příjmu soli v ČR v letech 2023–2030 – „30 % do roku 2030“

Jan Václavík, Richard Česka, Michal Vrablík, Jan Piřha a Petr Ošťádal za výbory České internistické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro aterosklerózu a České kardiologické společnosti

*členové výboru ČIS ČLS JEP: Jiří Widimský, Miroslav Souček, Zdeněk Monhart, Martin Haluzík, Debora Karetová, Luboš Kotík, Hana Rosolová, Petr Svačina, Jan Škrha, Jan Škrha jr., Vladimír Tesař, Jiří Vítovec

*členové výboru České společnosti pro aterosklerózu: Hana Rosolová, Vladimír Soška, Renata Cifková, Vladimír Blaha, Tomáš Freiburger, David Karásek, Pavel Kraml, Tomáš Štulc, Lukáš Zlatohlávek

*členové výboru České kardiologické společnosti: Petr Ošťádal, Aleš Linhart, Zuzana Mořovská, Petr Kala, Jan Krejčí, Tomáš Paleček, Josef Kautzner, Filip Málek, Martin Mates, Martin Hutyra, Jan Bělohávek, Radek Pudil, Marian Branny

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v ČR. Průměrná spotřeba soli v ČR je 13,4 g na osobu na den, což výrazně převyšuje průměrnou spotřebu v ostatních evropských zemích (kolem 10 g na osobu). Většinu soli přijímáme ve zpracovaných potravinách (75–80 %), sůl přidávaná během kulinární úpravy a konzumace jídla se podílí z 15–20 %, zbytek je přirozeně se vyskytující sůl v potravinách.

Je známo, že snížení příjmu soli v populaci o 2,5 g denně vede k 20% snížení výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod. Finský národní program vedl ke snížení příjmu soli ze 14 g v roce 1972 na 9 g v roce 2002, což výraznou měrou přispělo k poklesu průměrného systolického i diastolického krevního tlaku o 10 mm Hg a poklesu KV mortality finské populace. Obdobné výsledky byly získány v prvních dekádách tohoto století ve Velké Británii.

Iniciujeme proto Národní program snížení příjmu soli v ČR s cílem snížení příjmu soli o 30 % (tj. o 4 g/den) do roku 2030, což by mohlo vést až k 30% snížení výskytu KV příhod. K realizaci tohoto programu budou zapotřebí nové standardy o doporučeném obsahu soli v potravinách, označování potravin a celonárodní informační kampaň zaměřená na odbornou i širokou veřejnost. V budoucnu se může uplatnit i využití náhražek soli obsahující částečný podíl chloridu draselného v potravinářství a v domácnostech.

Morbidita a mortalita na kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární (KV) onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v ČR. Podle dat z databáze Eurostat z roku 2017 byla KV onemocnění příčinou 50 % úmrtí u žen a 42 % úmrtí u mužů (1) (Obr. 1).

Ischemická choroba srdeční zapříčiňující 25 % úmrtí a cévní mozkové příhody vedoucí k 9 % úmrtí zůstávají již od roku 2000 nejčastějšími příčinami úmrtí, k nim se na třetí pozici připojila ostatní onemocnění srdce (Obr. 2).

Kardiovaskulární onemocnění jsou také nejdůležitější příčinou nemocnosti a vedou k nejvyššímu počtu roků ztracených z důvodu nemoci nebo předčasného úmrtí (disability-adjusted life years, DALYs), viz Obr. 3.

Po roce 1990 došlo v České Republice k postupnému významnému poklesu KV příhod a úmrtí, který byl spojen s poklesem průměrného krevního tlaku v české populaci. Mezi lety 1985–2008 došlo k poklesu průměrného systolického tlaku ze 133,6 na 129,5 mm Hg i diastolického tlaku z 84,1 na 82,5 mm Hg (2) a tento pokles tlaku byl jedním z nejdůležitějších faktorů, které přispěly k poklesu KV mortality (3).

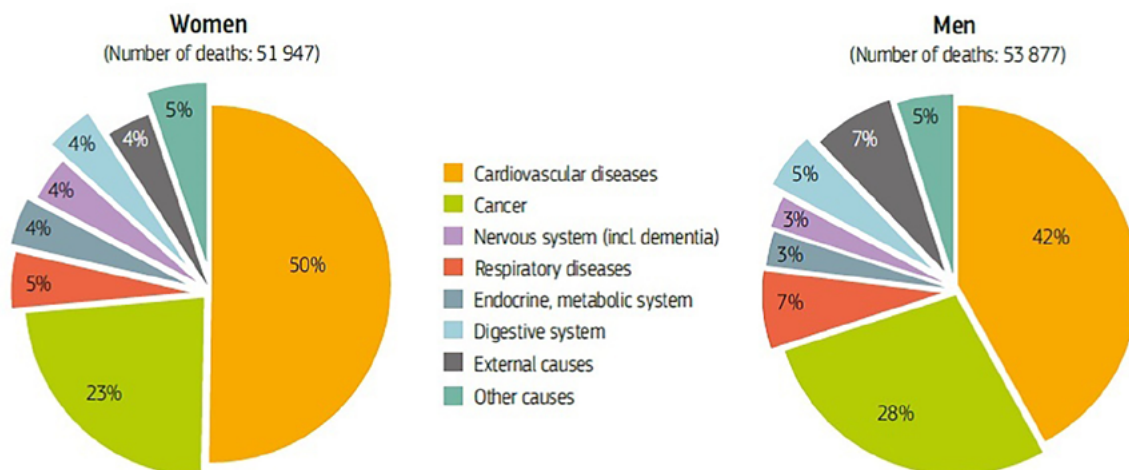
Sůl, hypertenze a kardiovaskulární onemocnění

Sůl je chemicky chlorid sodný (NaCl). Je běžnou složkou různých živin obsažených ve stravě.

10 g NaCl obsahuje přibližně 5 g sodíku. Celosvětový příjem soli, zejména v průmyslově vyspělých populacích, se pohybuje kolem 10,8 g denně (4), a to i přes doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) denně přijímat méně než 5 g soli (<https://www.who.int/news/item/09-03-2023-massive-efforts-needed-to-reduce-salt-intake-and-protect-lives/>).

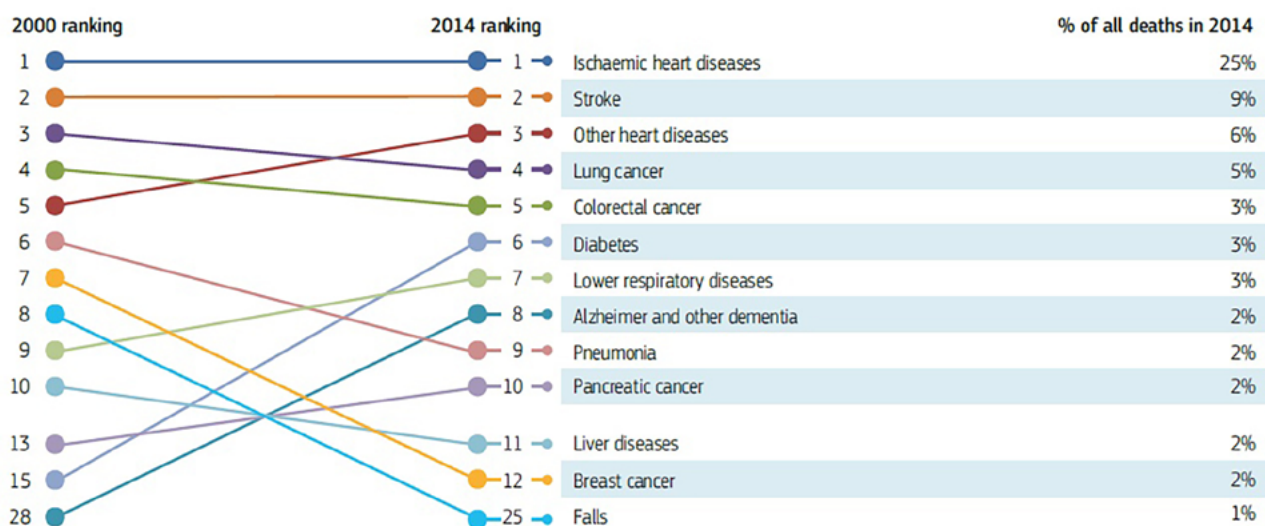
Hlavní příjem soli pochází z průmyslově vyráběných potravin, kde se používá jako konzervant (při výrobě konzervovaných potravin), ke zlepšení chuti a také k zachování barvy a objemu masa. Většinu soli přijímáme ve zpracovaných potravinách (75–80 %), sůl přidávaná během kulinární úpravy a konzumace jídla se podílí z 15–20 %, zbytek je přirozeně se vyskytující sůl v potravinách (5). Skrytá sůl ve vyráběných potravinách se prostřednictvím těchto výrobků stala celosvětovou zdravotní hrozbou (6).

Vysoký příjem soli zvyšuje krevní tlak řadou patofyziologických mechanismů: vede k vyšší retenci vody v organismu, zvyšuje periferní

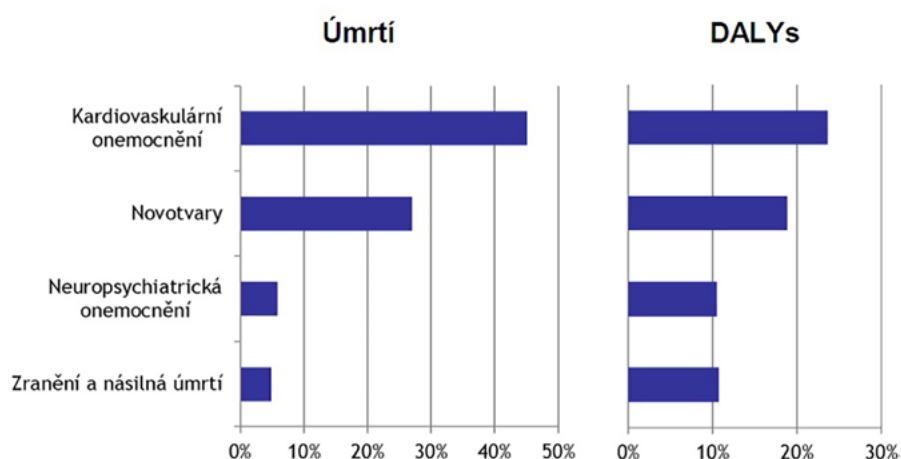
Obr. 1. Příčiny úmrtí u žen (vlevo) a mužů (vpravo) v České republice

Note: The data are presented by broad ICD chapter. Dementia was added to the nervous system diseases' chapter to include it with Alzheimer's disease (the main form of dementia).

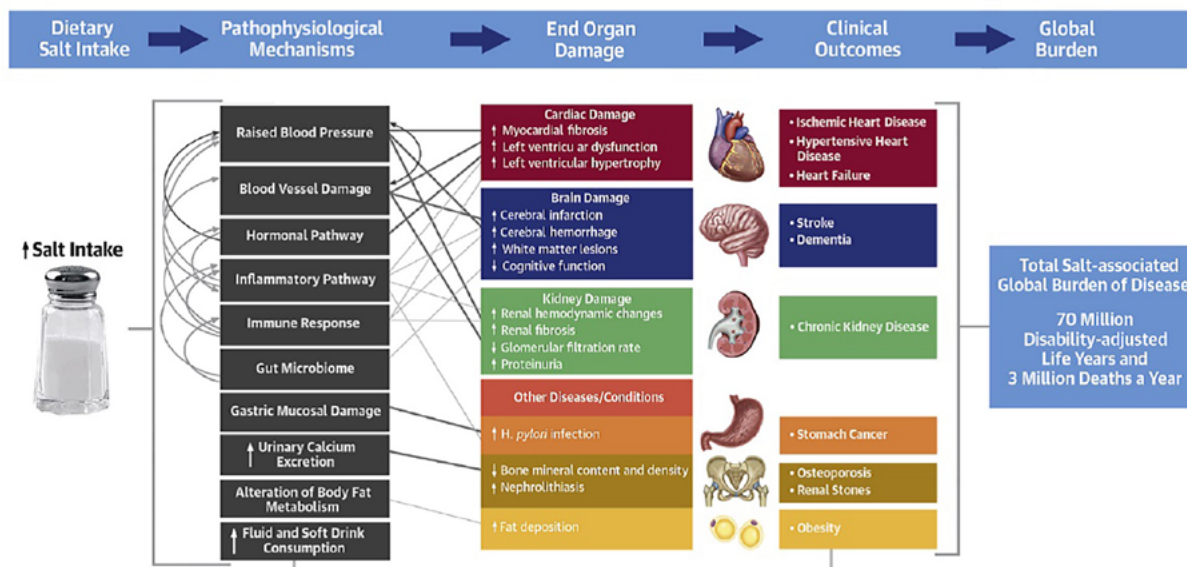
Source: Eurostat Database (data refer to 2014).

Obr. 2. Vývoj příčin úmrtí v České republice mezi lety 2000 a 2014

Source: Eurostat Database.

Obr. 3. Nejvýznamnější příčiny úmrtí (vlevo) a roků ztracených z důvodu nemoci nebo předčasného úmrtí (disability-adjusted life years, DALYs, vpravo) v České republice

Zdroj: GBD compare, <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/patterns>

Obr. 4. Patofyziologické mechanismy poškození jednotlivých orgánových systémů při nadměrném příjmu soli

He, F.J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(6):632-47.

Biological pathways whereby excess salt intake leads to organ damage and chronic diseases. GBD = Global Burden of Disease; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; TMAO = trimethylamine N-oxide.

systémovou vaskulární rezistenci v důsledku remodelace malých rezistenčních tepen, přispívá k endoteliální dysfunkci snížením produkce oxidu dusnatého, vede ke změnám struktury a funkce velkých elastických tepen a navyšuje aktivitu sympatického nervového systému (7).

Dostupné důkazy podporují teorii přímého vztahu mezi příjmem Na⁺ a hodnotami krevního tlaku (TK), protože nadměrná konzumace soli je zodpovědná nejen za zvýšení TK, ale také za vznik arteriální hypertenze a jejích kardiovaskulárních komplikací, jako jsou ischemická choroba srdeční (ICHS) a srdeční selhání, cévní mozkové příhody (CMP), ale podílí se také na rozvoji demence, chronického onemocnění ledvin, obezity, rakoviny žaludku a osteoporózy (8, 9) (Obr. 4).

Spotřeba soli a úspěšné národní programy jejího snížení

Průměrná spotřeba soli v ČR je 13,4 g na osobu na den, což výrazně převyšuje průměrnou spotřebu v ostatních evropských zemích (kolem 10 g na osobu). Průměrný český muž denně přijme 15,6 g soli, průměrná žena denně 11,2 g (10) (Obr. 5).

Metaanalýza provedených klinických studií prokázala, že snížení příjmu soli v populaci o 2,5 g denně vede k 20% snížení výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod (9) (Obr. 6).

Finský národní program, zahájený v 70. letech 20. století a založený na programu osvěty, spolupráci s potravinářským průmyslem a změnách legislativy pro označování potravinářských výrobků, vedl ke snížení příjmu soli ve Finsku ze 14 g v roce 1972 na 9 g v roce 2002. Snížení příjmu soli spolu se zlepšením farmakoterapie hypertenze výraznou měrou přispělo k poklesu průměrného systolického i diastolického krevního tlaku o 10 mm Hg a poklesu KV mortality finské populace (9).

Obdobné výsledky byly získány v prvních dekádách tohoto století ve Velké Británii. U.K. Salt Reduction program inicioval v letech 2004–

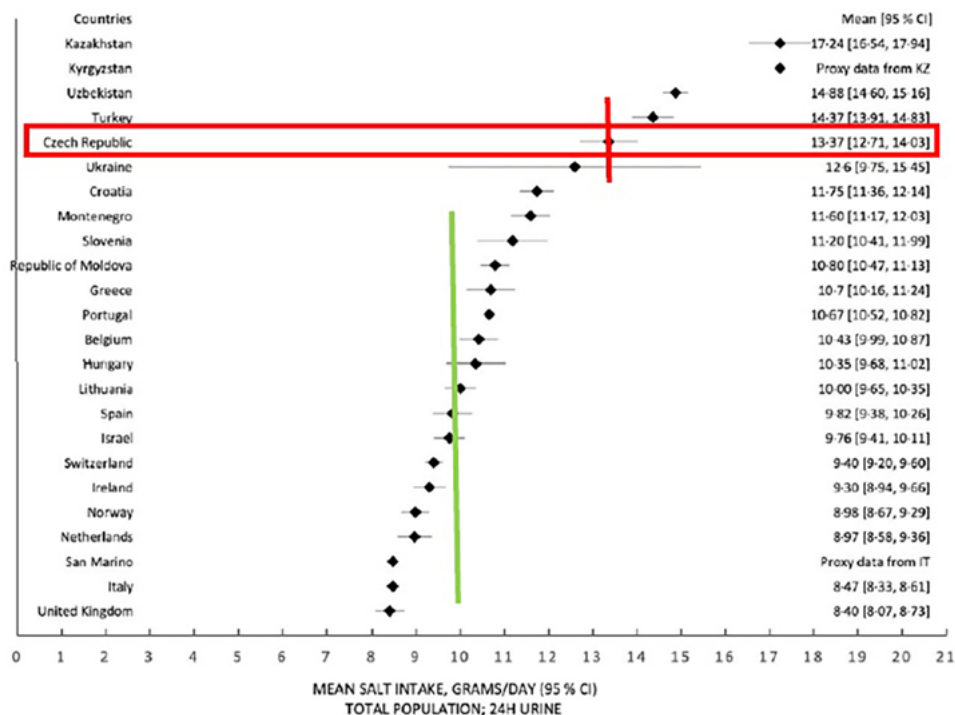
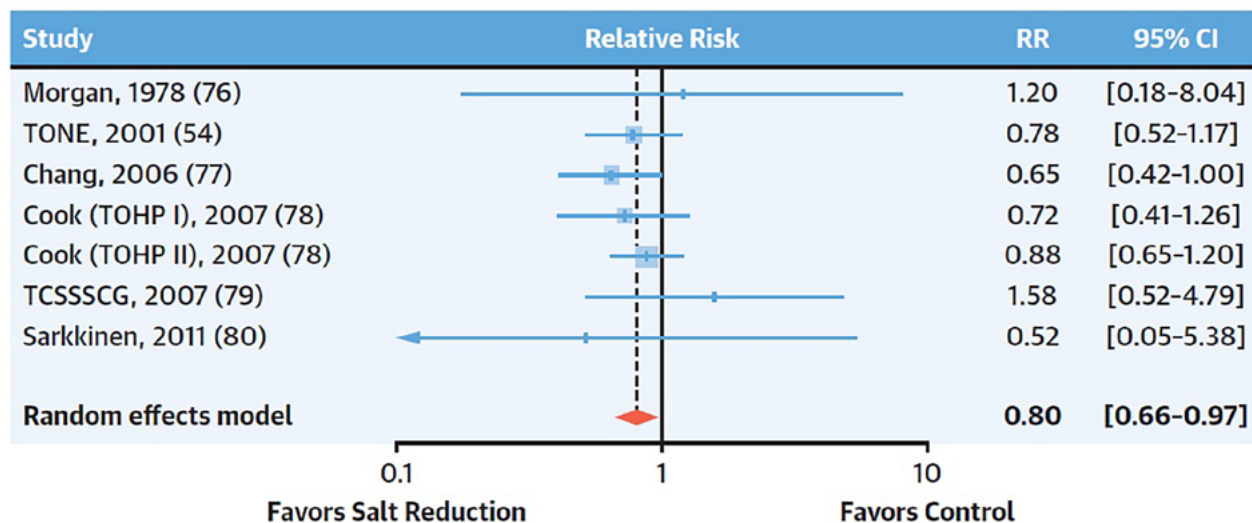
2006 celonárodní kampaň v médiích s cíli zlepšit znalosti spotřebitelů o souvislosti mezi solí a zdravím, zvýšit poptávku spotřebitelů po výrobcích s nižším obsahem soli a vzdělávat je v tom, co mohou udělat pro snížení příjmu soli a jak vybírat výrobky s nižším obsahem soli. Kampaň zahrnovala televizní, rozhlasové, tiskové a plakátové reklamy, letáky a další materiály pro spotřebitele, zážitkovou činnost v supermarketech (interaktivní činnost zahrnující kvízy, poskytování informací a ochutnávky produktů), digitální reklamu a informace zveřejněné na internetových stránkách Food Standards Agency. Většina velkých výrobců potravin ve Velké Británii na základě tohoto programu dobrovolně snížila obsah soli ve vyráběných potravinách přibližně o třetinu. Mezi lety 2003–2011 díky tomu poklesl průměrný příjem soli z 9,5 na 8,1 g/den a došlo k poklesu průměrného krevního tlaku v britské populaci o 3,0/1,4 mm Hg. V tomto období byl znamenán pokles mortality na ICHS o 40 % a mortality na CMP o 42 % (9, 11) (Obr. 7).

Ukazuje se, že snížení příjmu soli v populaci je jednou z nejvíce cost-efektivních a cenově a organizačně dostupných strategií prevence kardiovaskulárních onemocnění (9).

Zvýšení příjmu draslíku

Draslík (K⁺) je základní živina potřebná pro udržení celkového objemu tělesných tekutin, rovnováhy elektrolytů, normální funkce buněk a srdeční aktivity. Větší množství draslíku se však nachází ve stravě bohaté na zeleninu a ovoce, zatímco v průmyslově vyráběných potravinách je obsah draslíku nízký.

Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií (9), u pacientů s farmakologickou léčbou hypertenze ukázala, že suplementace draslíku vedla ke snížení BP o -4,7/-3,5 mm Hg. Pokles tlaku byl výraznější u pacientů s hypertenzí (-6,8/-4,6 mm Hg) (12). V další randomizované placebem kontrolované studii, ve které farmakologicky neléčení

Obr. 5. Průměrný denní příjem soli v g v České republice (vyznačen červeně) a v ostatních evropských zemích.**Obr. 6.** Metaanalýza klinických studií hodnotících vliv snížení příjmu soli v populaci na výskyt KV příhod.

pacienti s průměrným systolickým TK 145 mm Hg dostávali 4 týdny suplementaci K⁺ (3 g/den) s relativně nízkým obsahem Na⁺, bylo při suplementaci K⁺ pozorováno snížení systolického TK o -3,9 mm Hg oproti kontrolní skupině (13).

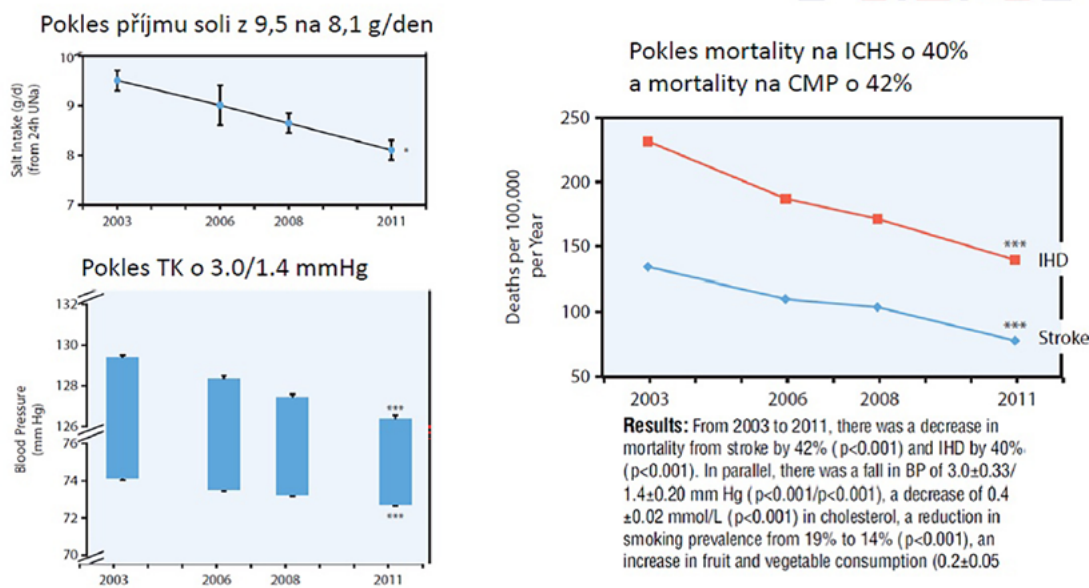
V roce 2021 byly prezentovány výsledky velké čínské randomizované studie, zahrnující více než 20 000 osob. Ve vesnicích, ve kterých byla obyvatelům starším 60 let nebo po prodělané CMP podávána náhražka soli obsahující 75 % chloridu sodného a 25 % chloridu draselného, došlo během necelých pěti let sledování k významnému snížení výskytu CMP o 14 %, snížení výskytu KV příhod o 13 % a úmrtí z jakýchkoliv příčin o 12 % oproti skupině, která užívala běžnou sůl (100% NaCl) (14). Systolický krevní tlak u osob užívajících draselnou náhražku soli byl

průměrně o 3,3/0,7 mm Hg nižší než u osob užívajících čistý chlorid sodný (14).

Národní program redukce soli v České republice

Na základě výše uvedených vědecky prokázaných pozitivních přínosů snížení příjmu soli a náhrady příjmu části přijímané soli chloridem draselným jsme se proto rozhodli iniciovat Národní program snížení příjmu soli v České republice. Jeho cílem snížení příjmu soli o 30 % (tj. o 4 g/den) do roku 2030. Pokud by se podařilo tohoto snížení příjmu soli dosáhnout, lze očekávat až 30% snížení výskytu KV příhod (Obr. 8).

K realizaci tohoto programu budou zapotřebí nové standardy o doporučeném obsahu soli v potravinách, označování potravin, celo-

Obr. 7. Výsledky národního programu redukce soli ve Velké Británii.**Obr. 8.** Cíle Národního programu pro snížení příjmu soli v ČR

Cíl: snížit průměrný příjem soli v České Republice do roku 2030 o 30% (4 g/den)

2023	2030
Průměrná spotřeba soli	
ČR: 13,4 g/den	ČR: 9,4 g/den
Muži: 15,6 g/den	Muži: 10,9 g/den
Ženy: 11,2 g/den	Ženy: 7,8 g/den

národní informační kampaň zaměřená na odbornou i širokou veřejnost. V budoucnu se může uplatnit i využití náhražek soli obsahující částečný podíl chloridu draselného v potravinářství a v domácnostech.

V praktické rovině navrhujeme realizaci následujících kroků:

- Vznik meziprofesní pracovní skupiny – spolupráce Ministerstva zdravotnictví ČR, Ministerstva zemědělství, Ministerstva školství, Státního zdravotního ústavu, odborných lékařských společností a zástupců potravinářského průmyslu, která připraví:
 - Nové standardy o doporučeném obsahu soli v potravinách a označování potravinářských výrobků dle obsahu soli
 - Memorandum – výše uvedení se jeho podpisem zaváží ke snaze snižovat obsah soli dle doporučení a podpoře osvěty
 - Začlenění Národního programu snížení příjmu soli do vznikajícího nového Národního kardiovaskulárního plánu
 - Celonárodní informační kampaň – změřená na širokou veřejnost, za podpory všech stakeholderů
 - Přednášky o zdravé výživě v osnovách výuky dětí na základní škole
 - Další výzkum možností využití náhražek soli obsahující částečný podíl KCl v potravinářství i v domácnostech

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

LITERATURA

1. State of Health in the EU – Czech Republic, Country Health Profile 2017
2. Cífková R, et al. Journal of Hypertension 2010, 28. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833d4451
3. Bruthans J, et al. European Journal of Preventive Cardiology. 2014;21(7):829-839.
4. Huang L, et al. Mean population salt intake estimated from 24-h urine samples and spot urine samples: A systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2016;45:239-50.
5. Public Health Nutrition. 2011;15(2):254-26.
6. Acosta AL, et al. The effectiveness of salt restriction versus other non-pharmacological approaches to prevent or control arterial hypertension. E-journal of Cardiology Practice, 2022;22. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/the-effectiveness-of-salt-restriction-versus-other-non-pharmacological-approach>
7. Youssef GS. Salt and hypertension: current views. E-journal of Cardiology Practice, 2022;22. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/salt-and-hypertension-current-views>
8. Elliott P, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24-hours sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ. 1996;312:1249-53.
9. He FJ, et al. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):632-47.
10. Kwong EJJ, et al. Public Health Nutr. 2022 Oct 20:1-14. doi:10.1017/S136898002200218X.
11. He FJ, et al. Population-level salt intake in the WHO European Region in 2022: a systematic review. BMJ Open. 2014;4:e004549.
12. Bini A, et al. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure. J Hypertens. 2015;33:1509-20.
13. Mentz A, et al. PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med. 2014;371:601-11.
14. Neal B, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med 2021;385:1067-77.

Z čeho jsme se učili internu?

Jan Petrášek

III. interní klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

V květnu 1945 skončila II. světová válka a s ní uzavření českých vysokých škol. Od roku 1939 nevyšel z lékařské fakulty jediný lékař. Za Protektorátu po šest let českých lékařů jen ubývalo: někteří ukončili svoji činnost z věkových důvodů, ale nemalý počet skončil v koncentračním táboře nebo byl popraven. Otevření lékařské fakulty nebyl však jen akt administrativní. Pro velký počet „nahromaděných“ adeptů medicíny nestačila kapacita některých poslucháren. Pro studenty posledního ročníku bylo nutné nalézt větší prostory. Jako vyhovující se ukázal velký sál Lucerny (co všechno už zažili!). Tak vzniklo označení „lucernový ročník“. Druhým problémem byl naprostý nedostatek učebnic. Vždyť šest let nevyšla ani jediná. Ale i ty, které zůstaly, už zastaraly. To se sice týkalo všech předmětů, ale interna byla v té době stěžejní. Na novou učebnici čekali totiž nejen medicí, ale i praktičtí lékaři.

V té době byl Spolek českých mediků velmi aktivní: jeho zástupci se obrátili na profesora MUDr. Miloše Netouška, přednostu I. interní kliniky, s žádostí, aby napsal aktuální učebnici interny. Oni se naopak zavázali, že pomohou v tiskárně při její výrobě. Pan profesor souhlasil. V té době bylo obvyklé, že učebnici psal jen jeden autor. To mělo značný časový dopad. Traduje se, že prý profesor MUDr. Vratislav Jonáš psal sám dvoudílnou Kardiologii plných 8 let. Profesor Netoušek velmi spěchal. A tak už v roce 1948 vyšlo první vydání Vnitřních nemocí.

Za svého studia na Lékařské fakultě (1948–1953) a později, když jsem už pracoval na III. interní klinice Lékařské fakulty / Fakulty všeobecného lékařství (1956–1996), jsem všechny referované učebnice vnitřního lékařství používal.

K tomuto porovnání jsem vybral pět učebnic vydaných v letech 1948, 1971, 1984, 1999 a 2010.

Miloš Netoušek: Učebnice vnitřního lékařství, vydal Spolek českých lékařů a Spolek českých mediků, 1949. Praha: Dr. E. Gréger a syn, druhé vydání, 591 stran, černobíle, vázané. Druhé vydání (1949) mělo 591 stran, rok poté (1950) vychází třetí – 646 stran, čtvrté vydání o 823 stranách a v roce 1954 a konečně v roce 1957 vyšlo poslední – páté, přepracované vydání; to již překročilo 1 000 stran (1087 s.). V druhém vydání bylo 61 černobílých obrázků, (většinou reprodukce perokreseb, konstitučních vzorců některých chemických látek, EKG křivek a rtg snímků) a 17 tabulek.

Profesor MUDr. Miloš Netoušek, DrSc. (1889–1968) byl přednostou I. interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1950–1960), odbornou orientací hematolog. Autor učebnice Základy fyzikálního vyšetřování vnitřních nemocí (Praha, SZdN 1954) a dalších dvou monografií: Nauka o krvi (1951) a Klinická hematologie (1962).

V jedné z jeho předmluv upoutá věta: „Teprve pobyt v Sovětském svazu roku 1950 ukázal všem členům zájezdu myšlenkové bohatství plynoucí pro všechny obory lékařství z důsledné aplikace marx-leninské filosofie a dialektického materialismu na problematiku vnitřního lékařství v teorii a praxi“. Nevím, zda to byla úlitba padesátým létům nebo osobní přesvědčení pana profesora Miloše Netouška.

Text druhého vydání učebnice Vnitřního lékařství je vytištěn jednosloupcově, hustě, různě velkými písmeny, takže na jedné stránce může také být až 50 řádek. Názvy chorob jsou psány česky a latinsky. Vlastní text je s akcentací na detaily, i když se týkají neurčitých nebo sporných informací. Počítá se s velikou schopností tehdejších lékařů využívat pro diagnostiku fyzikální vyšetření. To nahrazovalo málo rozvinutou přístrojovou diagnostickou techniku.

V knize je první umístěna (nepodepsaná) politicky orientovaná Předmluva Spolku mediků (1 s.), Předmluva autora chybí, následuje Obsah (s. I–VIII), na nečíslovaných stránkách je Seznam obrázků (2 s.) a Seznam tabulek (1 s.). Teprve pak je uvedena první z odborných kapitol, jejichž pořadí označují římské číslovky (I.–XI.).

Učebnici tvoří 11 kapitol uvedených v pořadí: I. Infekční nemoci (114 s.), II. Otravy (10 s.), III. Nemoci látkové přeměny (52 s.), IV. Nemoci žláz s vnitřní sekrecí (36 s.), V. Nemoci krvevorného ústrojí (41 s.), VI. Nemoci srdce a oběhové soustavy (80 s.), VII. Nemoci dýchacích cest, plic a pohrudnice (66 s., z toho jen tuberkulóza zabírá 13 stran, a je ještě uváděna v orgánových kapitolách). Následují: VIII. Nemoci jater, žlučových cest a slinivky břišní (56 s.), IX. Nemoci zažívadel (64 s.) a X. Nemoci ledvin a močových cest (56 s.). XI. Nemoci pohybového ústrojí (26 s.) odbornou část zakončují.

V té době nebyly ještě jako samostatný obor etablovány genetika, imunologie, gerontologie, rehabilitace, také koncepce diferencované péče čekala na svoji realizaci. Řada chorob také nebyla známa. Jedinou zobrazovací metodou bylo rentgenové vyšetření, vyšetřovalo se většinou skiaskopicky (šetřily se nedostatkové filmy), snímkovalo se na hořlavý celulooid. Kapitoly jsou psány podle jed-

notného programu: charakteristika, příznaky, poznání, předpověď, léčení.

I. Infekční nemoci

Jsou první a nejrozsáhlejší kapitolou (114 s.), rozdělené podle „zavinění“, tj. původce choroby. Nejrozsáhlejší kapitolou je sepsa (9 stran). Ochranné očkování ještě neexistovalo, a tak snad všechny děti postupně onemocněly „dětskými“ infekčními chorobami. Jako „obvyklé“ jsou uváděny spalničky, spála a plané neštovice. (V době před možností ochranného očkování a léčby antibiotiky bývaly infekční choroby obávanou a častou příčinou smrti (tři děti objevitele očkování Luise Pasteura zemřely na tyfus, Janu Evangelistovi Purkyněmu zemřela manželka i dvě dcery na cholera). Nebyly výjimkou jejich epidemie. Infekční nemoci měly dobrou diagnostiku, ale terapie byla chatrná. Byly už k dispozici sulfonamidy, penicilin, streptomycin, ale dominují polyvalentní antitoxická séra ze Státního zdravotního ústavu, autovakciny (u bazilární tbc „pokusit se“ o intratekální i nitrovalové podání streptomycinu), antigangrenozní sérum, u moru specifické koňské sérum. Jako antitusika se uvádějí brom, výrobky z mateřídoušky a droseroy ad. U všech chorob klid na lůžku.

II. Otravy

Na 9 stranách je uvedeno celkem devět intoxikací: uhelným plynem, kovy (arsenik, olovo, rtuť), leptavými látkami, uspadly, morfiem, alkoholem, methylakoholem, nikotinem a masovým jedem (botulismus). U akutních otrav byl obligátní výplach žaludku a podání ricinového oleje. Ještě nebyla k dispozici dialýza, umělá ventilace, kompetitivní postupy a intenzivní péče.

III. Nemoci látkové přeměny

Jako dominantní onemocnění byl uveden diabetes mellitus (22 s.). Už tenkrát tušili, že existují dvě různé formy, liší se závislostí na inzulínu a s různými průběhy a různými komplikacemi. Důraz na dietní stravu dal vzniknout Petrénově stravě, Porgesově-Adlesbergerově stravě, Noorgenově ovesné léčbě a přísné dietě. K léčení inzulinem byly k dispozici tři jeho formy: obyčejný inzulin, protamin-zink-inzulin a zink-inzulin. Perorální intidiabetika ještě neexistovala. Následují dna (8 s.) a otylost. Otylost se rozeznávala endogenní a exogenní. Text má rozsah 6 stran, je doplněný tabulkami ideální hmotnosti (pro muže i ženy od 18 do 50 let). Léčba otylosti byla především dietní, zvláště se doporučuje Bantingova dieta (1 400 kal., 1 litr tekutin), ale nedoporučuje se rtuť. Předpokládané komplikace byly ještě minimalizovány. Odstavce o kvantitativně i kvalitativně nedostatečné výživě jsou následovány podrobnými popisy hypo- a avitaminóz, ilustrovanými chemickými vzorci vitaminů. Jako novinka je uváděn nejnověji z jater izolovaný faktor označený jako „protianemický princip“ a byl nazván vitaminem..

IV. Nemoci žláz s vnitřní sekrecí

Endokrinologie po sérii objevů (1927–1937) znala hormony dřeně nadledviny (adrenalin byl syntetizován jako první už roku 1901), prolaktin, estrogény a testosteron, i hormony kůry nadledvin. Za objev kortisonu (hormonu stresu) obdržel Kendall v roce 1950 Nobelovu

cenu. Téměř „věštecký“ se dnes zdá požadavek „jód musí být podáván především těhotným ženám“. Hypertyreóza se již léčila radiojódem I130, nádory, struma a farmakologicky neovlivnitelná hyperfunkce štítné žlázy i Cushingova choroba se operovaly. Skromné jsou informace o hyperparathyreoidismu (pouhá třetina stránky) pod názvem Ostitis fibrosa cystica. U Addisonovy choroby (většinou tuberkulózní etiologie) se podával desoxykortikosteron. Při nádorech se hypofýza ozařovala i operovala. Diabetes insipidus se léčil umělou horečkou a hypofysinem. V té době už nebyla endokrinologie souhrnem somatických anomálií (jako ještě v Pelnářově interně z roku 1936).

V. Nemoci krvetvorného ústrojí

S bledničkou se už téměř nesetkáme. U anémii se sníženou ferremií se doporučoval předpis Pierra Blauda, „který dosud nebyl překonán“. Léčba anaemia perniciosa vyžadovala konzumaci syrových jater (nejméně 200 g denně). Hematoonkologie bez genetiky a imunologie a bez účinné terapie byla přehledem většinou smrtelných a neléčitelných chorob. Přesto se některé léky používaly: Slibamidin, TS 160, rtg terapie, arsen, radioizotop P³²; dnes se již nepoužívají, protože jejich užitečnost byla problematická. Hemoterapie měla dlouhou historii. Od roku 1930, kdy projeví zájem pediatrii, usilovali, aby transfuzi krve směl dávat každý lékař. Ještě v roce 1950 (v době vydání Netouškovy učebnice) v malých nemocnicích se dělala bezcitrátová transfuze „z žíly do žíly“. Zato indikace k transfuzi plné krve nebo plazmy byly velmi široké. Leukocyty a trombocyty se ještě netransfundovaly. Sušená plazma se používala během druhé světové války. První alogenní transplantace kostní dřeně v Československu byla provedena v roce 1976 v Hradci Králové. A první nepříbuzenská transplantace kostní dřeně v roce 1986 v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze.

VI. Nemoci srdce a oběhové soustavy

Při statistickém hodnocení morbidity a mortality po druhé světové válce byla kardiovaskulární onemocnění až na šestém místě. Nejčastější byly chlopenní, revmatické vady s projevy buď pravostranného nebo levostranného srdečního selhání. Kardiologové museli vystačit s auskultací, s rtg vyšetřením srdce „na štítu“ a nejprve se čtyřsvodovým EKG (I., II., III. a sumační hrudní svod) záznamem na film, který bylo nutné ještě vyvolat. EKG křivky publikované v učebnici jako ukázkové by dnes žádný kardiolog k popisu nepřijal. Hypertenze se ještě neklasifikovala (i když současnou klasifikaci publikoval profesor Antonín Vančura již v roce 1942), z léčebných opatření celkové zklidnění, tekutiny a kuchyňskou sůl s omezením, občasné venepunkce (do 4 000 ml), Lauder-Bruntovův předpis s natrium nitrosum. Ženám v přechodu se doporučovaly estrogény, kozlík lékařský a mučenka. Diagnostika chlopenních vad (převážně revmatických) se opírala o anamnézu a auskultaci nebo o fonokardiografický záznam. Ischemická srdeční choroba nebyla takovou hrozbou, jakou je dnes, a infarkt myokardu nepatřil k obávaným chorobám. Terapie srdečního selhání oscilovala mezi digitalisem/strofantinem a rtuťovými diuretiky. Velmi je chválena masivní venepunkce (5 ml/kg hmotnosti). U kolapsu se doporučovala hořčičná náplast na hrud a kartáčování končetin. V léčbě extrasystolie byl výběr: brom, kozlík lékařský zvláště ve sdružení se strychninem. Oblíbená byla vzpružovadla (kofein,

strychnin, koramin, kardiazol, adrenalin, hypofysin, kafr). U šoku (ještě nediferencovaného) byl doporučován krevní převod nebo infuze plazmy. Hlavní v terapiích všech srdečních chorob ale byl tělesný a duševní klid, z diet zvláště Karrelova, snížený příjem tekutin, z léků náprstník nebo strofantin, rtuťová nebo purinová diuretika. Oxygenoterapie není nikde uváděna. Prognóza dekompenzovaných vad byla špatná. První operace chlopenní vady u nás byla provedena v roce 1947 v Hradci Králové a o dva roky později v Olomouci. Řadu prvenství (např. operace v mimotělním oběhu) má chirurgická klinika v Brně.

VI. Nemoci dýchacích cest, plic a pohrudnice

Diagnostiku plicních chorob umožňovaly anamnéza, fyzikální vyšetření, nativní rtg snímek hrudníku a mikroskopické a bakteriologické vyšetření sputa. Hlavní zájem poutala ale tuberkulóza. Ještě počátkem 20. století každý osmý zemřelý umíral na tuberkulózu. Její terapie byla dlouho velmi špatná. Velmi často se zakládal pneumotorax nebo u chronických a kavernózních forem byla indikována operace (segmentektomie, lobektomie, bilobektomie, pneumonektomie). Až po druhé světové válce byl k dispozici streptomycin (objeven r. 1943, k pacientům se dostal v r. 1953), do té doby byla používaná trojkombinace (paraaminosalicylová kyselina, isonizid a ethanbutol). Řada nemocných také strávila měsíce a někdy i roky léčby ve vysokohorských sanatoriích, léčebný měl být „čistý vzduch“ a helioterapie. Netuberkulózní záněty se léčily „silnou stravou“, vakcínou, specifickou séroterapií, sulfonamidy, jako antitusikum se předepisoval brom, kodein a přípravky z mateřídoušky (*Thymus serpyllum*).

VIII. Nemoci jater, žlučových cest a slinivky břišní a IX. Nemoci zažívací

Gastroenterologové měli k endoskopii pouze rigidní rektosigmoidoskop. Žaludek, tenké střevo i kolon se vyšetřovalo na rtg po náplni baryem. Do první skupiny (VIII) byly zařazeny: žloutenky (katarální, žlutá jaterní atrofie a mechanická žloutenka), jaterní cirhóza, rakovina jater, jaterní měchožil (kdo viděl?), jaterní příjice, jaterní hlíza, nemoci žlučových cest, ucpání vrátnice a nemoci břišní slinivky. Vředová gastroduodenální choroba, ani chronické záněty tenkého i tlustého střeva, neměly známou etiologii a neměly účinnou léčbu. Nebyla-li konzervativní terapie úspěšná, byla pacientovi doporučována operace. Infekční žloutenky nebyly známé, skrývaly se pod názvem katarální žloutenka. Řada hepatopatií končila neléčitelným jaterním kómatem. Z nádorů byl častý karcinom žaludku. Zařazeno je několik chirurgických kapitol (zánět červu, peritonitidy, ileus ad.).

X. Nemoci ledvin a močových cest

Nefrologové měli možnost stanovení vyjma fyzikálního i chemické vyšetření moče, močového sedimentu, nativní rtg snímek břicha, vylučovací a ascendentní urografie, tzv. nebílkovinného dusíku (NPN), bakteriologického vyšetření a řadu tzv. funkčních zkoušek: koncentrační a zředovací test, clearance PAH i kreatininu. Proto diagnostikovali většinu chorob jako dnes (i cystickou zvrhlost ledvin). Punkce ledviny se ještě neprováděla. Nefroskleróza se rozlišovala benigní a zhoubná. Ale možnosti léčby všech typů nefropatií byly velmi omezené. Záněty

se léčily přísným klidem na lůžku a dietami. Zvláště byla doporučována Epsteinova dieta. Pokud selhaly konzervativní léčebné postupy, byla indikována dekapsulace ledvin. Litiáza a nádory se operovaly, nemocní s insuficiencí ledvin umírali v renálním kómatu. Osud nemocných v ledvinové insuficienci byl špatný. V roce 1955 byla provedena na 2. interní klinice Všeobecné nemocnice v Praze první úspěšná dialýza a v roce 1961 na chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové transplantace ledviny. První střediska pro chronickou dialýzu u nás vznikla až v roce 1961/1962.

XI. Nemoci pohybového ústrojí

Nejkratší kapitola s pouhými 7 stránkami. Uvedeny jsou: svalový hostec („houževnaté“ případy se léčí umělou horečkou), pseudorevmatismus, polyarthritis reumatica chronica (hospitalizace, dietní léčba, popudová léčba a přípravky zlata), osteoarthritis (místo zlata jod a síra). Imunologické příčiny se ještě neznaly a ortopedické operace, včetně kloubních náhrad, se ještě neprováděly. Všechny druhy revmatismů byly indikací k lázeňské léčbě.

Laboratorní metody

Centrální laboratoře Všeobecné nemocnice vyšetřovaly asi 30 analytů, některé, dnes už běžné, se ještě nestanovovaly. Naopak některá tenkrát používaná se dnes již nedělají, protože jejich validita byla problematická (reakce Weltmannova, zákalová thymolová, Takatova, cholin).

Terapie

Většina chorob se léčila klidem na lůžku, oblíbené byly obklady („náčinky“) a zábal. Významnou roli hrály různé diety (Sippiho dieta, Karrelova dieta, Epsteinova dieta, Pembertonova a Talajejova strava, Porgesova-Adlersbergerova strava, princip soustavy dvou živin nebo jedné živiny ad.). Doporučovaly se různé minerální vody a čaje (při hypertenzi čaj z rosičky a ze jmelí, při litiáze lomikámen (nomen omen?), kontryhel, šalvěj ad.). Oblíbený byl roztok kalium jodatum („nevíš-li co dáti, dej kalium iodati“). U řady chorob byla indikována lázeňská léčba, jednotlivé lázně se specializovaly na určitá onemocnění. O ty se staralo u nás asi 30 lázní. Velmi časté byly indikace k operativnímu řešení (vředová choroba žaludku i duodena, tyreotoxikóza, nefrolitiáza, cholecystolitiáza, tuberkulóza aj.). Při maligní hypertenzi se prováděla rozšířená bederní sympatektomie a enukleace dřene nadledvin a u anginy pectoris blokáda nebo vynětí ganglium stellatum.

K léčbě zánětů byla sice po roce 1945 k dispozici první injekční antibiotika (penicilin, streptomycin), ale pouze při hospitalizaci, ambulantně se léčilo sulfonamidy. Dosti častá byla hemoterapie, ať opakované venepunkce při srdečním selhání, hypertenzi nebo iktu, či transfuze při těžších zánětech pro „posílení celkového stavu nebo zvýšení imunity“. Infuzní léčba byla primitivní, technicky „otevřená“ s aplikací roztoku (připraveného místní lékárnou) z otevřené lahve. Podával se většinou pod kůži na stehnu, s použitím zvláštní infuzní jehly s několika postranními otvory. Infundoval se většinou tzv. fyziologický roztok a roztoky glukózy.

Rehabilitace je v učebnici uváděna vzácně.

Některé, tenkrát velmi oblíbené, léky se z dnešní farmakoterapie vytratily (lobelin, rtuťová a purinová diuretika, strofantin, kafr, řada

specialit ad.). Také se začala měnit forma preskripce, z velkého množství „magistraliter“ se stávaly továrně vyráběné „speciality“.

O profesorovi Netouškovi bylo známo, že vyšetřoval s plesimetrem a auskultoval uchem přes roušku. Zásadně používal české výrazy. V učebnici nalezneme mj. i tyto výrazy: zazděné srdce, zažívadla, vsunutí střevní, hrdelnice, krkavice, obrna třaslavá, vnitřní odměšování, aj. Dnes se těmto výrazům usmíváme.

Kniha sehrála významnou roli: vyšla celkem v pěti vydáních. Za tyto učebnice profesor Netoušek žádnou finanční odměnu nepřijal. Byl to jeho dar studentům medicíny. Zajímala by Vás cena? Kniha v měkké vazbě (brožovaná) se prodávala za 190 Kč.

Jeho Vnitřní lékařství se drželo na knižním trhu téměř 10 let, než vyšla nová učebnice, jejímž autorem byl profesor MUDr. Pavel Lukl, CSc.

Pavel Lukl: První kniha měla název Přehled vnitřních chorob, (1955), druhá edice (1960) zcela přepracovaného vydání (744 stran) byla již Vnitřním lékařstvím, třetí vydání v roce 1965 mělo 752 stran a čtvrté vydání v roce 1971 mělo 815 stran. Referované poslední, čtvrté, přepracované a doplněné vydání, má 435 převážně černobílých obrázků, ale snížené kvality, a 23 tabulek. Do knihy vložena „Opravenka“ s 16 opravami. Je na ní uvedena i „nepříjemná“ chyba: profesor Lukl je titulován jako DrSc., i když tento titul v době napsání knihy neměl.

Profesor MUDr. Pavel Lukl, CSc. (1905–1995) byl přednostou Interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (1945–1953) a později v Olomouci (1954–1971), předseda České kardiologické společnosti. Později byl čestným členem asi 6 zahraničních kardiologických společností. Specializací byl kardiolog. V roce 1955 vydal učebnici Přehled vnitřních chorob. Měla jen 488 stran a její používání převážně zůstalo omezeno na studenty a lékaře v roce 1945 založené pobočky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. V roce 1960 se její reedice ujalo Státní zdravotnické nakladatelství. Jako přepracované a rozšířené vydání už měla název Vnitřní lékařství a rozsah 744 stran. Text byl vytištěn dvousloupcově obvyklou velikostí liter. Poslední vydání vyšlo v roce 1971 v rozsahu 815 stran. Učebnice měla moderní koncepci. Brzy se stala oblíbenou u studentů medicíny na všech našich lékařských fakultách.

Jaký byl její obsah? Před odbornými kapitolami byly předřazené dvě kapitoly o vývoji evropského i našeho lékařství (14 s.). Krátké informace o význačných osobnostech byly doplněny jejich portréty (24 fotografií). Z českých osobností jsou uvedeny Jan Evangelista Purkyně, Bohumil Eiselt, Erantišek Maixner, Josef Thomayer, Ladislav Syllaba, Josef Pelnář a Kristián Hynek.

Počet kapitol se oproti Netouškově knize nezměnil, změnilo se pořadí: I. Nakažlivé nemoci (136 s.) a překvapivě následují: II. Nemoci metabolismu a výživy (49 s.), III. Nemoci žláz s vnitřní sekrecí (62 s.), IV. Krevní nemoci (67 s.). Až jako páté jsou Nemoci oběhu (139 s.), následují VI. Nemoci dýchacího ústrojí (99 s., z toho tuberkulóza 23 s.), VII. Nemoci ledvin (43 s.), VIII. Nemoci trávicího ústrojí (47 s.), IX. Nemoci jater, žlučových cest a pankreatu (50 s.) a X. Nemoci pohybového ústrojí (19 s.). Kapitola XI. Poškození fyzikálními a chemickými činiteli (24 s.) je

poslední. Následuje dvousloupcový Věcný rejstřík (6 s.) a třísloupcový Jmenný rejstřík (4 s.). Počet ilustrací byl asi 7× vyšší než v učebnici profesora Netouška, barevné reprodukce na křídovém papíru byly soustředěny na sedm listů. Fotografie nemocných ještě nerespektují požadavek zakrytí obličeje.

I. Nakažlivé nemoci

Druhá nejrozsáhlejší kapitola. V rozsahu i obsahu velmi podobná kapitole knihy profesora Netouška. Hlavní důvodem byl přetrvávající význam infekčních chorob. Tuberkulóza byla přeznačena do kapitoly Nemoci dýchacího ústrojí. Pro léčbu bakteriálních infekcí průdušek a plic už bylo k dispozici celé spektrum antibiotik (penicilin, streptomycin, chloramfenikol, aureomycin, terramycin. V textu je už u některých onemocnění zmíněno preventivní očkování.

II. Nemoci metabolismu a výživy

Po právu je první zmiňovanou chorobou diabetes mellitus. Má velký rozsah 13 stran. Je rozdělován podle průběhu (lehký, středně těžký a těžký). Text je doplněn celostránkovou tabulkou o energetické hodnotě a obsahu NaCl vybraných potravin. Křivky na grafu demonstrují účinky krystalického inzulínu, zink-protamin-inzulínu, globin-ink-zulínu a ultralente inzulínu. Zajímavý je údaj, že každoročně přibývá 1–2 % diabetiků. Dispozice se dědí jako recesivní znak. U dnaveho záchvatu je doporučován kolchicin nebo fenylbutazon. U porfyrie je chválen ACTH. Idiopatická hyperlipemie ještě není klasifikována jako rizikový faktor ICHS. Nechybí dosti podrobné údaje o hypovitaminózách a vitamínózách. Už je uveden vitamin B₁₂. Překvapující je zařazení poruch vnitřního prostředí.

III. Nemoci žláz s vnitřní sekrecí

Po sérii objevů (1927–1937) endokrinologie znala již téměř všechny hormony, vyjma hormonů kůry nadledvin. V roce 1901 byl dokonce adrenalin syntetizován. Hlavním úkolem endokrinologie bylo prosadit jodizaci soli jako prevenci endemické strumy. Hypertyreóza se již léčila radiojodem I130, struma a farmakologicky neovlivnitelná tyreotoxikóza, stejně jako Cushingova choroba a hyperaldosteronismus, se operovaly. U Addisonovy choroby se stále podával deoxykortikosteron. Nádory hypofýzy se ozařovaly i operovaly. Diabetes insipidus se léčil umělou horečkou a hypofýsinem. Představa o „rozumném“ omezení tekutin a soli není kvantifikována. Oproti učebnici profesora Netouška je dobře popsán primární hyperparatyroidismus. U něj při „důvodném podezření“ je doporučena operace. Pouhých osm řádek je věnováno hirsutismu a jen polovina sloupce inkrečním nádorům ovarií. Dosti velký odstavec je věnován léčebnému použití hormonů kůry nadledvin u neendokrinních chorob. Kapitola je dobře ilustrována, ale na fotografiích nemají nemocní zakryté oči nebo tvář.

IV. Krevní nemoci

Skutečně překvapí zjištění, že v sedmdesátých letech minulého století trpělo anémií 2–15 %, obyvatel, ale jen u 20 % šlo o krevní nemoci. V seznamu anémií je ještě blednička, následují siderochrestické anémie. Pro léčbu perniciózní anémie byl již k dispozici vitamin B₁₂, ale stále

se doporučuje 200–500 g syrových jater denně (roli hrála jistě i cena nového léku). Při hypochromních anémiích se užívala kombinovaná léčba železem a vitamínem B₁₂. Tyto kapitoly jsou ilustrovány barevnými mikroskopickými nálezy buněk dřeně i periferie. Podrobné jsou popisy leukemií. Jejich bezmocná terapie zahrnovala TS 160, P³², arsen, radiové záření, a deriváty yperitu, triethylenmelaninu, doplněné kortikoidy. Krvácivé stavy se staly doménou transfuzologů s léčbou čerstvou krví nebo zmrazenou plazmou, kortizonem a prednizonem. U trombotické cytopenie byla často úspěšná splenektomie. Trombocytoferéza nebyla ještě k dispozici (až v roce 2012), proto se bílé krvinky a trombocyty neindundovaly.

V. Nemoci oběhu

Sice až na pátém místě, ale rozsahem (119 s. a se 108 obrázky) patří k nejrozsáhlejší trojici: nemoci infekční, nemoci krevní a nemoci oběhu. Tak jako u všech, kapitola začíná stručným opakováním propedeutiky (20 s.). Text je bohatě ilustrován černobílými i barevnými obrázky. Většina EKG jsou reprodukcemi 4svodového EKG, menšina již EKG 12svodového. Dnes by nikdo takto nekvalitní EKG neinterpretovat. Některé obrázky (pérovky) jsou ale velmi názorné. Obsah kapitoly je standardní: vrozené srdeční vady (19 s.), získané srdeční vady (38 s.), ICHS, koronární trombóza-infarkt myokardu (pouze 8 s.). Koronární jednotky ještě neexistovaly, podobně jako invazivní kardiologie a organizace péče o nemocné s akutním koronárním syndromem. Při bolesti byly doporučeny opiody, oxygenoterapie, antikoagulační léčba heparínem a pelentanem. Digitalis jen při známkách srdečního selhávání. Překvapí dlouhá rekonvalescence pacientů s infarktem myokardu: 3–6 týdnů klid na lůžku, nemocný smí opustit lůžko až druhý měsíc (!), po 3 měsících se může vrátit do zaměstnání. Výraz rehabilitace se v celé kapitole neobjevuje.

První koronární jednotka vznikla v roce 1962 v Kanadě, roku 1961 formuloval profesor Peter Safar (Petr Šafář) metodu neodkladné resuscitace. U nás vybudovali první koronární jednotku v roce 1966 ve Výzkumném ústavu chorob oběhu krevního (nyní IKEM). První (americký) kardiostimulátor implantoval u nás Dr. Takara z USA v roce 1962. První český výrobek Modelového oddělení VÚCHOK, v roce 1969 zahájil éru trvalých kardiostimulací. Selektivní angiografie koronárních tepen se už stala běžnou. Na transplantaci srdce u nás (první byla provedena v Kapském městě v roce 1967) jsme si museli u nás počkat skoro 20 let. První transplantace byla provedena až v roce 1984 (VÚCHOK – nyní IKEM).

Z cévních onemocnění je uvedena hypertenzní nemoc, z jejich komplikací ictus apoplecticus. Diastolická hypertenze byla označena za závažnější než systolická. Pro její farmakoterapii se používaly: látky z Rauwolfie, Pentolinium, Guanethidin, provera-trin, látky ftalazinové, alfa-methyl-DOPA. Diuretika byla označena jen jako vhodná. Bohužel se tvrdilo, že prevence má význam pouze v regulativním stadiu. Na konec kapitoly byla zařazena Onemocnění tepen a žil a malý sloupek Onemocnění lymfatických cév.

VI. Nemoci dýchacího ústrojí

Kapitola patří rozsahem mezi větší, má rozsah 99 stran a 41 černobílých obrázků, většinou (méně kvalitních) rentgenogramů hrudníku.

Odborný text opět zahajují propedeutické kapitoly (11 s.). Rozsahem stále dominuje tuberkulóza (21 s.). K její léčbě se používal streptomycin, hydrazid kyseliny nikotinové (INH), kyselina paraaminosalicylová (PAS), pyrazinamid, viomycin, cykloserin, kanamycin ad. Jako významné jsou hodnoceny dva druhy prevence: dokonalá péče o tuberkulozního a ochranné očkování.

Následují nemoci pohrudnice, nemoci parenchymové a oběhové poruchy v plicích. Rakovině průdušek je věnováno 8 stran, ale polovinu tvoří (málo kvalitní) reprodukce rentgenogramů. Zařazeno je funkční vyšetření plic (rozepsaný vteřinový výdech). Záněty se léčily sulfonamidy a antibiotiky (streptomycin, penicilin, aureomycin, chloramfenikol, terramycin), nádory se operovaly (s malým efektem). Pro akutní záchvat athma bronchiale se doporučovala podkožní aplikace jednopromilového roztoku adrenalinu, u pacientů s „dostatečnou inteligencí“ ji bylo možné svěřit samotnému nemocnému (podobně jako diabetikovi podání inzulínu). Podobný účinek, ale časově oddálenější, má ACTH, kortizon nebo prednizon. Prednison je lékem chronického podávání. Léčba antihistaminiky se příliš neosvědčila. Doporučení: zkusit, zda bude účinná specifická desenzibilace.

Počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI) v době vydání knihy ještě nebyly (až v roce 1972). Transplantace plic (ve světě 1983) se ještě u nás neprováděla (až v roce 1997 Praha Motol).

VII. Nemoci ledvin

Menší kapitola (41 s.). Úvodní text je věnovaný anatomii a fyziologii ledvin, laboratornímu vyšetření moči, vyšetření krve, clearancovým testům, pyelografii, biopsii ledvin, aortografii uremií (akutní i chronické) a biopsii ledvin. Klinický text uremií, poruchám glomerulů, nefritidám, nefrotickému syndromu, poruchám tubulů, nekroticko-degenerativnímu poškození tubulů, intersticiální nefritidě (akutní a chronické pyelonefritidě), cévním poruchám ledvin a pasivnímu překrvení ledvin (nefrolitiáza, trombóza ledvinných žil, nádor ledvin) a vrozeným polycystickým ledvinám. Znalost anatomie a funkce ledvin, možnost biopsie přispěly k moderní péči o nemocné s renální insuficiencí. První dialýza u nás byla provedena v roce 1955 (VFN v Praze), ambulantní dialýza v roce 1971.

VIII. Nemoci trávicího ústrojí a kapitola IX. Nemoci žlučových cest a pankreatu

Obě kapitoly patří k méně rozsáhlým. Také obě mají odstavce „preklinických“ informací. V kapitole IX jsou mj. uvedeny: vyšetření žaludeční šťávy, duodenální sondáž, nemoci jícnu, nemoci žaludku a duodena, gastroskopie a gastrobiopsie, rtg vyšetření žaludku, irrigoskopie, rektoskopie, rentgenologické vyšetření trávicí trubice, vyšetření stolice ad. V kapitole IX.: ikterus a přehled žloutenek, vyšetření jater, jaterní laboratorní zkoušky, jaterní biopsie, lienoportografie, laparoskopie, měření portálního tlaku ad. Uvedeny jsou nemoci jícnu, střeva, žaludku a duodena dumping syndrom, žaludeční a duodenální vřed, karcinom žaludku, malabsorpční syndrom, nádory tenkého střeva, nemoci tlustého střeva ad. Možná, že překvapí provádění gastroskopie a zvláště gastrobiopsie i diagnostika argentaffinomu. Zatímco chorob žaludku a duodena je uvedena řada (cca 16), onemocnění pankreatu

jen několik (cca 6). Už tehdy se diagnostikoval malabsorpční syndrom. První transplantace jater u nás byla provedena až roku 1983 ve Fakultní nemocnici v Brně. Transplantace tenkého střeva, v rámci multiviscerální transplantace (žaludek, játra, slinivka, slezina a tenké střevo), byla provedena v Praze (IKEM) až v roce 2014.

X. Nemoci pohybového ústrojí

Rozsahem pouhých 20 stran (včetně obrázků) patří ke krátkým kapitolám. Tak jako všechny kapitoly má propedeutický úvod. Uvedeny jsou artritidy infekčního původu (4 s.), artritidy neznámého původu (5 s.), mimokloubní revmatismy (3 s.), kolagenózy (3 s.) a vrozené poruchy vaziva (2 s.). Hlavní a jedinou objektivní zobrazovací metodou bylo rentgenové vyšetření. Uváděné rtg snímky jsou však nedobré kvality. Z laboratorních zkoušek měla neotřesitelné postavení sedimentace erytrocytů. Ostatní indikátory (Rose-Waalerova zkouška, Hellerova zkouška, M-imunoglobulin a bentaniová zkouška) nebyly ale specifické. Terapie kolísá od klidu na lůžku k jeho neomezení (v celé kapitole není ani jednou uveden výraz rehabilitace), analgetika (chváleno je natrium salicylicum), auroterapie (zavedená už v roce 1926), u všech kolagenóz endokrinní léčba (ACTH, kortizon) a, jako novinka, antimalarika. Význam lázeňské léčby je spatřován „v komplexnosti užívaných léčebných prostředků a v soustředění specialistů“. Relativně větší pozornost byla věnována dermatomyozitidě“. Kapitolu ilustruje 11 černobílých a 4 barevné obrázky.

XI. Poškození fyzikálními a chemickými činiteli

Také tato (poslední) odborná kapitola náleží ke krátkým. Obsah nevybočuje z obvyklého obsahu učebnic: vliv horka, vliv chladu, otravy jedovatými plyny, hypnotika, alkaloidy, salicyláty, fenoly, žíraviny, kovy a metaloidy, křečové jedy a rostlinné jedy. Všechna hesla jsou psána podle velmi jednoduchého jednotného stylu: příznaky, léčení. Nejvíce místa bylo věnováno heslům utonutí, nemoci ze záření, otravě kyslíčným uhelnatým a otravě barbituráty. Léčení je platné pro všechny intoxikace: udržet volné dýchací cesty, popřípadě řízené dýchání. Doplnující opatření: výplach žaludku 8 litry vody bez alkálií i u bezvědomých nemocných, výplach střeva každých 12 hodin, lumbální punkce (!) a vypuštění 20–30 ml moku, infuze fyziologického roztoku, diuretika. Katetrizace močového měchýře, profylakticky penicilin. Ani jednou jsem nenalezl výraz intubace. „Při otravě metylalkoholem infuze glukózy s laktátem“. Některé otravy jsou již historické. Také na této kapitole je patrné, jaký pokrok (i v léčení intoxikací) interna udělala na jednotkách intenzivní metabolické péče.

Spektrum zobrazovacích metod stále ještě uvádí jako dominantní aplikaci rentgenového vyšetření s použitím kontrastních látek (baryum, jod, plyny). První CT přístroj v bývalém Československu měla až v roce 1978 Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Sonografie se ještě v praxi nepoužívala. Elektrokardiogram se už zaznamenával ve 12 svodech. Programovatelné automaty umožnily masové nasazení laboratorních vyšetření. V oblíbě jsou nejrůznější funkční testy. Rozvinula se invazivní kardiologie se selektivní koronarografií a různými metodami aterektomie. Endomyokardiální biopsie u nás byla provedena 5 let po vydání učebnic profesorů Netouška a Lukla. Běžným se stal i invazivní přístup

k cévním stenózám. Podobně začaly používat invazivní metody gastroenterologie a hepatologie.

Farmakoterapii obohatila nová antibiotika a antihypertonika. Vředová choroba žaludku a duodena, cholecystopatie a většina endokrinopatií se staly ambulantními chorobami. Ačkoliv v Evropě byly už šedesátých letech běžné koronární jednotky, u nás ještě nebyly. Zato **transplantologie** zaznamenala desetiletí úspěchů: v roce 1954 byla transplantována ledvina, v roce 1963 plíce a téhož roku (1963) také játra. V roce 1965 byla úspěšná transplantace střeva a multiorgánová transplantace. Jen na transplantaci srdce musel kardiolog profesor Lukl ještě počkat (1967). Jako poslední byla až v roce 1977 úspěšná transplantace kostní dřeně, ale v té době už jeho učebnice neexistovala.

Ačkoliv byly učebnice profesora MUDr. Lukla úspěšné i oblíbené, v roce 1971 vyšla čtvrtá reedice jako poslední. Důvod? Profesor Lukl jako signatář manifestu 2000 slov byl zbaven přednostství interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, následoval jeho nucený odchod z fakulty i zákaz vydávání jeho publikací. Z fakultní knihovny Lékařské fakulty v Praze se jeho učebnice stahovaly. Namísto k medikům šly do stoupy.

Protože ale učebnici Vnitřního lékařství museli studenti lékařských fakult mít, bylo rozhodnuto, že bude vydána „federální učebnice“. Toto rozhodnutí bylo formálně zdůvodněno tím, že je žádoucí, aby tak významný obor, jakým interna nezpochybnitelně je, byl na všech lékařských fakultách vyučován na stejné (vysoké) úrovni. Přitom bylo zakázáno, aby učitelé lékařských fakult vydávali nové učebnice vnitřního lékařství.

Hlavním editorem nové „federální“ učebnice byl ustanoven profesor vnitřního lékařství přednosta III. interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, profesor MUDr. Vladimír Pacovský, DrSc., člen Československé akademie věd.

Prof. MUDr. Vladimír Pacovský, DrSc., člen korespondent ČSAV a kolektiv. Praha: Avicenum a Osveta. 1984, 1024 stran, barevně, vázané. ISBN 735-21-09-9. Texty velmi početného autorského kolektivu (84 spoluautorů) zpracovávala užší redakce, kterou tvořili profesori Vladimír Pacovský, Jozef Gvozdjak, Vladimír Skaunic a Vlastimil Víšek.

Profesor MUDr. Vladimír Pacovský, DrSc., člen korespondent ČSAV (1928–2011) byl přednostou 3. interní kliniky (1970–1990), dlouholetý předseda České internistické společnosti JEP, předseda České gerontologické společnosti. Zkušený a úspěšný autor mnoha monografií, článků a přednášek. Koncepte této učebnice byla velmi moderní. Ale nesmyslné (politické) požadavky, aby byla učebnicí celostátní („federální“), aby se autorský kolektiv skládal z profesorů a docentů všech lékařských fakult v Čechách, na Moravě i na Slovensku a aby vyšla jak v češtině, tak ve slovenštině (kapitoly se musely překládat), vedly k tomu, že trvalo plných 8 roků (!) od ustavení užší redakce do vydání knihy. Bohužel řada autorů nedodržela termín odevzdání rukopisu, řada překladatelů překládanou verzi opakovaně opravovala a někteří autoři pro dlouhé období od odevzdání prvotního rukopisu místo korektury předkládali novou verzi textu. Také některé informace už zastaraly. Snad také proto tato učebnice vyšla pouze v jediném vydání.

V čem byla její koncepce nová? Poprvé byla zařazena tzv. Všeobecná část (inspirace Charvátovým Repetitoriem praktického lékaře?) s těmito tématy: Vnitřní lékařství a jeho postavení v socialistickém zdravotnictví (6 s.), Etiopatogeneze vnitřních chorob (12 s.), Klinická onkologie (18 s.), Klinická imunologie (14 s.), Klinická genetika (14 s.), Klinická farmakologie (6 s.), Klinická gerontologie (8 s.), Psychoterapie (4 s.), Rehabilitace a fyzikální terapie (16 s.), Dietoterapie a parenterální výživa (10 s.), Hemoterapie (10 s.), Imunoterapie (8 s.), Hemodialýza, hemofiltrace, hemoperfúze (10 s.), Farmakoterapie (30 s.) a Počítače ve vnitřním lékařství (8 s.). To vše na 184 stranách. Poprvé není zařazena kapitola Infekční nemoci, protože infekologie se už stala samostatným oborem (na interně nezávislým) a dávno už měla svou učebnici (V. Kredba, J. Procházka, J. Ondráček: Infekční nemoci 1955). Poprvé byly jako jedna z kapitol zařazeny Poruchy vnitřního prostředí.

Speciální část tvořilo 12 kapitol, které zabíraly 822 stran. Nejrozsáhlejší se stala Nemoci srdce a cév (168 s.), protože to odpovídalo jejich společensko-zdravotnímu významu. Vždyť 52 000 ze 100 000 ročně zemřelých zemřelo právě na ně. Následovaly Nemoci dýchacího ústrojí (100 s.), Nemoci ledvin (50 s.), Poruchy vnitřního prostředí (30 s.), Nemoci krve a krvotvorného ústrojí (79 s.), Nemoci trávicího ústrojí (74 s.), Nemoci jater, žlučových cest a slinivky břišní (72 s.), Nemoci z poruch výživy a metabolismu (66 s.), Nemoci endokrinního systému (40 s.), Nemoci pohybového systému (40 s.), Klinická toxikologie (26 s.) a Nemoci z fyzikálních příčin (14 s.). Všechny kapitoly byly psány podle jednotného schématu a byly bohatě ilustrovány. Černobílé i barevné obrázky byly kvalitní, protože byl použit kvalitní tiskový papír.

Od vydání učebnice profesora Lukla uplynulo 13 let (!). Proto nepřekvapí, že v té době došlo k řadě změn. Asi nejvýznamnější byly v oblasti zobrazovacích metod. V roce 1971 bylo provedeno ve wimbledonské nemocnici Atkinsona Morleye první vyšetření výpočetní tomografií (CT). Za její objev získali Allan Macleod Cornich a Godfrey Hounsfield Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu (1979). A tak mohli autoři některých kapitol patologické nálezy již dokumentovat na CT skenech. Jako by tento objev nestačil. Od roku 1973 vyvíjela dvojice Paul Lauterbur a Peter Mansfield magnetickou rezonanci (MRI). I ta byla oceněna Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu (2003). A technicky „dospěla“ sonografie, (původně námořní metoda určená k detekci ponorek), která v některých indikacích vytlačila metody používající radioaktivní záření (radioizotopy). Ultrazvukově již bylo možné kvalitně vyšetřit srdce, cévy, břišní orgány, prsy. Kardiologové (byť neradi) přiznávali, že nemálo diagnóz chlopenních vad museli po echokardiografickém vyšetření korigovat. Ale byly to především CT a sonografie, které vedly k výraznému zvýšení diagnostické úrovně nejen ve vnitřním lékařství. Větší rozšíření magnetické rezonance (MRI) v té době omezovala její vysoká pořizovací a provozní cena.

Také **farmakologický průmysl** dodal řadu nových léků: nové inzuliny, cytokiny, blokátory iontových kanálů, nebývale se zvýšil také počet antibiotik. U řady interních chorob nová antibiotika zabránila komplikacím nebo přechodu onemocnění do chronicity. Aplikace penicilinu u streptokokové anginy prakticky eradikovala revmatickou horečku a s ní spojené časté srdeční komplikace, především srdeční chlopenní vady. Také transplantologie již dosahovala velkých úspěchů.

Od roku 1954 byla k dispozici transplantace ledviny (u nás první v roce 1961 v Hradci Králové. Od roku 1967 transplantace srdce (u nás v roce 1984 v VUCHOK). Už nemuseli nemocní s insuficiencí ledvin a srdce neodvratitelně zemřít. V knize ještě není uváděna transplantace jater a plic a „medicína založená na důkazech“ (Evidence Based Medicine“ EBM). Ubylo také indikací k chirurgické léčbě vředové choroby žaludku a duodena, tuberkulózy, přestaly se provádět výkony na sympatiku (rozšířená lumbální sympatektomie a enukleace dřeně nadledvin při hypertenzi), extirpace ganglium stellatum při angině pectoris.

Pokud srovnáváme úspěšnost jednotlivých učebnic vnitřního lékařství, pak učebnice, která měla být celostátní (a určitě nebyla nekvalitní) a jejíhož napsání se účastnilo mnoho zkušených profesorů a docentů, byla nejméně úspěšná. Nelze ale vyloučit, že na její krátké „životnosti“ také participovaly politické události v roce 1989.

Ale zase uplynulo 11 let, než se objevila učebnice nová. Byla dlouho očekávaná a velmi žádaná.

Editorem a hlavním autorem tolik očekávaného nového titulu Vnitřního lékařství byl profesor MUDr. Pavel Klener, DrSc. Knihu vydala koprodukcí nakladatelství Galén a Karolinum v roce 1999. První vydání mělo 949 stran, druhé vydání 2001 – 949 stran, třetí vydání 2006 – 1158 stran, 308 černo-bílých a barevných obrázků a 266 tabulek. Čtvrté vydání 2011 – 1174 stran.

Profesor Pavel Klener, DrSc., byl specializačně onkohematolog. Od roku 1988 přednosta Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, byl od roku 1990 přednostou I. interní kliniky Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Také tato učebnice byla polyautorská, podílelo se na ní 64 autorů i recenzent nebyl jediný; recenze textů provedlo 36 recenzentů-speciálistů. V dalších vydáních je ale už nahradil recenzent jediný.

Obsah knihy byl rozdělen na dvě části: obecnou (75 s.) a speciální (874 s.). Do obecné části bylo zařazeno 7 kapitol: Historie českého vnitřního lékařství (5 s.), Úvod (3 s.), Základy klinické farmakoterapie (13 s.), Klinická onkologie (27 s.), Klinická imunologie (15 s.), Geriatrie (7 s.), Rehabilitace a fyzikální terapie (5 s.). Speciální část tvoří 14 kapitol: nejrozsáhlejší je Kardiologie (139 s.), spolu s Angiologií (31 s.), zabírá 170 stran. Následují Hematologie (80 s.), Imunologie (22 s., dohromady s kapitolou v obecné části 37 s.), Gastroenterologie (80 s.), Hepatologie (59 s.), Nefrologie (69), poprvé je uvedena koncizní subkapitola Očistňovací metody a transplantace ledvin, Poruchy metabolismu a výživy (92 s.), Endokrinologie (69 s.), Revmatologie (49 s.), Akutní otravy (19) a Poškození z fyzikálních příčin (13 s.). Ještě byl zařazen výběr Infekčních onemocnění, která se mohou objevit v ambulanci internisty, a jen na 10 stranách. Přehled Referenčních hodnot některých laboratorních vyšetření (3 s.) a dvousloupcový věcný Rejstřík (33 s.) odbornou část uzavírají. Kniha je bohatě ilustrována, počet černobílých a barevných obrázků i tabulek je nejvyšší ze všech referovaných učebnic.

Tato učebnice vznikla již za změněných podmínek. Etiologii obohatily genetika, imunologie i onkologie, diagnostiku nové zobrazovací

metody – výpočetní tomografie, magnetická rezonance a sonografie. Také laboratorní vyšetření se rozšířilo, k dispozici bylo stanovení několika desítek analytů, např. spektrum steroidních hormonů čítalo 21 metabolitů, proteohormonů, enzymů ad. Na řadu etiologických otázek přinesly odpověď imunologie i genetika. Farmakologický průmysl obohatil terapii řady interních chorob. Dostupnými se staly některé kardiokirurgické metody, transplantologie už měla nejširší možné spektrum. V době, kdy tento titul vycházel, se medicína založená na osobní zkušenosti transformovala v medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine EBM). Nevím, zda si všichni současní lékaři uvědomují, že tím došlo k upevnění medicíny jako vědy.

Učebnice Vnitřní lékařství profesora Pavla Klenera byla velmi úspěšná a dočkala se čtyř reedicí. Teprve v roce 2010 ji nahradila kniha, jejímž editorem a hlavním autorem byl profesor MUDr. Richard Češka, CSc.

Richard Češka a kol.: Interna. Praha: Triton, 2010, první vydání, barevně, vázaná i brožovaná. Počet stran 855. Doposud vyšla ve třech vydáních: v letech 2010, 2015, 2020. Profesor MUDr. Richard Češka, CSc., je profesorem III. interní kliniky Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze.

Profesor MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, je zástupcem přednosta 3. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a od roku 2018 předseda výboru České internistické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Kniha vznikla z podnětu předsednictva České internistické společnosti a napsání kapitol se také ujali někteří jeho členové. Je určena jak pro pregraduální, tak i pro postgraduální výuku. Hlavním editorem i významným autorem byl předseda výboru České internistické společnosti profesor Richard Češka, pořadateli profesor MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, profesor MUDr. Petr Dítě, DrSc. (od třetího vydání nahrazen profesorem MUDr. Milanem Lukášem, CSc.) a docent MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D.

Obsah knihy tvoří 18 kapitol zařazených v tomto pořadí: 1. Úvod (4 s.), 2. Vybrané příznaky interních chorob (23 s.), 3. Šok a kardiopulmonální resuscitace (13 s.), 4. Kardiologie (95 s.), 5. Arteriální hypertenze (19 s.), 6. Cévní mozkové příhody (15 s.), 7. Angiologie (50 s.), 8. Metabolismus (94 s.), 9. Endokrinologie (54 s.), 10. Gastroenterologie (96 s.), 11. Pneumologie (66 s.), 12. Nefrologie (41 s.), 13. Poruchy vnitřního prostředí (14 s.), 14. Revmatologie (50 s.), 15. Imunologie a alergologie (27 s.), 16. Hematologie (79 s.), 17. Vybrané kapitoly z onkologie (18 s.), Vybrané kapitoly z psychiatrie (11 s.), Vybrané kapitoly: Otravy a poškození z fyzikálních příčin (19 s.), 18. Jako poslední byla zařazena kapitola s názvem Praktické problémy v interně (32 s.). Jejím obsahem jsou informace o předoperačním vyšetření, interní intenzivní péči, některých invazivních výkonech, problematice farmakoterapie v těhotenství, laboratorním vyšetření, problematice prevence, základech epidemiologie neinfekčních onemocnění, technice klinických studií a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM.) Tuto tematiku „Vybraných kapitol“ žádná z dosud vydaných učebnic neuváděla. Budou ji oceňovat zvláště mladí lékaři. Nejvíce místa (co do počtu stran) bylo věnováno problematice kardiologie a angiologie. Stejně jako kapitoly

jsou číslovány i některé choroby: 3. Šok a kardiopulmonální resuscitace, 5. Arteriální hypertenze a 6. Cévní mozkové příhody. Po odborných kapitolách je ještě zařazen Česko-slovenský a Slovensko-český slovníček odborných výrazů (2 s.), seznamy zkratk (4 s.), nejčastěji používaných léků (10.) a kvalitní třísloupcový rejstřík (14 s.). Kniha je bohatě ilustrována několika sty kvalitních černobílých obrázků, pochopení obtížnějšího textu ulehčují vybrané tabulky. Předpokládám, že další vydání budou doplněna elektronickou formou (DVD).

Rozsahem náleží kniha mezi velké. První vydání mělo 855 číselných stran, druhé 870 stran, třetí má 984 stran. Vyjma vázaného výtisku nabízí nakladatelství Triton u třetí edice i třísvazkovou, brožovanou (měkká vazba) vydání. To si oblíbili především studenti, protože se lehčeji přenáší. Vždyť vázaná kniha má hmotnost přes 2,6 kilogramu.

Je samozřejmé, že vyjma pěti referovaných nejvýznamnějších učebnic vyšly během 50 let ještě učebnice další. Jejich použití se ale většinou omezovalo na lokální lékařskou fakultu. Profesor MUDr. Miroslav Souček, CSc., přednosta II. interní kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny, byl editorem a hlavním autorem třísvazkového Vnitřního lékařství (2011). Vyjma knižní má i elektronickou verzi na DVD. Kniha však není primárně určena pro studující medicíny (pro velký rozsah téměř 2000 stran). Tuto knihu ocení především lékaři atestující z interní medicíny. Z Lékařské fakulty v Hradci Králové vzešlo (2014) dvousvazkové Vnitřní lékařství profesora MUDr. Jana Bureše, DrSc., profesora MUDr. Jiřího Horáčka, DrSc., a prof. MUDr. Jaroslava Malého, CSc. Pro studující stomatologie byly určeny Základy vnitřního lékařství (2011) profesorů MUDr. Aleše Žáka, DrSc., a MUDr. Jana Petráška, DrSc. Také bylo vydáno několik skript věnovaných vnitřnímu lékařství (profesor MUDr. František Heřmanský, DrSc., profesor MUDr. Václav Kordač, DrSc., ad.).

Češkova Interna je bezesporu moderní učebnice vnitřního lékařství. Navazuje na řadu monografií, počínaje první poválečnou učebnicí profesora MUDr. Miloše Netouška, DrSc., doposud neúspěšnější učebnicí interních chorob (dočkala se pěti vydání). Češkova učebnice, s neformálním názvem Interna, na platformě velké, nedělitelné interny, přináší aktuální informace ze všech interních oborů. Splňuje požadavek vysoké náročnosti na minimálním vymezeném prostoru. Vychází především z guidelines (doporučení) odborných společností (domácí, evropská, světová) a tak dosahuje a udržuje vysokou kvalitu informací. Splňuje tak požadavek odborné náročnosti s vědomím, že na tzv. interní kmen navazuje dalších 20 oborů. Tak, i po historicky dlouhou dobu, ovlivňuje odbornou úroveň medicíny.

Tento „výběr“ učebnic vnitřního lékařství, vydaných od roku 1947 do současnosti, odráží úroveň interny v časovém úseku sedmdesáti let. Od doby, kdy se medicíni učili a lékaři realizovali medicínu založenou na osobní zkušenosti: medicínu, která o sobě nemohla vždy prohlašovat, že je medicínou vědeckou. Teprve v posledních dvaceti letech mají lékaři (i nemocní) medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine, EBM). Někteří laici jí také nazývají medicínou vítěznou. To proto, že metoda cerebro-kardio-pulmonální resuscitace umožnila zvládnout tzv. klinickou smrt. V té době však také medicína upevnila svoji pozici jako aplikovaná věda. Jako celek, který jako systematický způsob racionálního a empirického poznávání skutečnosti je zaměřený

na spolehlivost výsledků – a protože je medicína aplikovaná věda – na možnost predikce a aplikace.

Zdá se tedy, že současní studenti medicíny mají vše: učí se internu založenou na důkazech, která je nedílnou součástí současných věd. Ta je učí, aby jako budoucí lékaři byli profesionálně vzdělaní. Budou mít k dispozici nejlepší a nejpokročilejší vyšetřovací techniky, mohou vidět to, co prostým okem vidět není, mohou vědět o koncentracích prakticky všech látek v těle, co by sami nikdy nemohli poznat. A nejen to: mohou to, co bylo pro jejich předchůdce jen science fiction: mohou úspěšně léčit převážný počet nemocí, už mohou zasáhnout i do lidského geno-

mu, iniciovat vznik nového jedince, vítězit nad klinickou smrtí, mohou transplantovat orgány. Vývoj interny založené na důkazech, ale na něco zapomenul: všechna tato snažení, všechny tyto pokroky – ať technické nebo biologické, fyziologické, diagnostické či terapeutické – musí být pevně zakotveny. A tou kotvou je lékařská etika. Těším se, že v nové učebnici interny jí bude věnována jedna kapitola.

A jaká byla pro internu tato cesta k medicíně založené na důkazech? Které byly nejdůležitější milníky na ní? Také na tyto otázky se snažil dát odpověď tento článek. Je určen především našim mladým lékařům.

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

LITERATURA

1. Netoušek M. Vnitřní lékařství. Praha, E Grégr a syn v národní správě 1957, 651 stran, černobíle, vázané.
2. Lukl P. Vnitřní lékařství. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství 1971, 816 stran Vydání první, barevně, vázané.
3. Pacovský V. Vnitřní lékařství, Avicenum, 1984. Vydání první, 1024 stran, barevně, vázané.
4. Klener P. Vnitřní lékařství. Praha, Galén a Karolinum, 1999, 949 stran. Vydání první, barevně, vázané, ISBN 978-80-2461-252-2
5. Češka R. Interna. Praha, TRITON 2010, 855 stran. Vydání první, barevně, vázané ISBN 978-80-7387-423-0
6. Petrášek J. Čtyři učebnice vnitřního lékařství očima profesora Petráška. Kompas, 1999, č.4 s 10-11, ISSN 1212-9976
7. KLENER PAVEL: Vnitřní lékařství. Praha, Galén a Karolinum, 1999, ccc stran. Vydání první, ISBN978-80-2461-252-2
8. ČEŠKA RICHARD: Interna. Praha, TRITON 2010, 855 stran. Vydání první, ISBN 978-80-7387-423-0

Dopis redakci

Vážená redakce,

v 8. čísle 69. ročníku časopisu Vnitřní lékařství (**Vnitř Lek 2023, 69(8):485-487**) byl publikován velmi kvalitní, vysoce odborně fundovaný text autorů Martina Pehra a Jana Škrhy jr. s názvem „**Glykační index hemoglobinu (HGI) jako marker individuální glykace u diabetu**“ přibližující nové parametry hodnocení kompenzace diabetu. Vedle v názvu uvedeného HGI se věnuje podrobně i GMI (glucose management indicator), který je založen na průměrné glykemii naměřené senzorem. Práce se opírá zejména o aktuální citace vědeckých publikací z poslední doby. Jsem přesvědčen, že je vhodné tento text doplnit o další úhly pohledu na GMI postavené na poznatcích z letité klinické praxe. To považuji za důležité nejen pro pochopení přínosu nových parametrů, ale zejména pro efektivní a účelné využití GMI v praxi a plného zhodnocení jeho potenciálu pro zlepšení výsledku terapie diabetu.

1. Úvodem svého textu považuji za vhodné zdůraznit a podtrhnout zásadní rozdíl mezi glykovaným hemoglobinem (A1c) a GMI. A1c je objektivní ukazatel, jehož výpovědní hodnota není nijak podmíněna spoluprací pacienta (vyjma souhlasu s venepunkcí). Proti tomu pro výpočet GMI je naprosto základní podmínkou spolupráce nemocného – musí si v dostatečné frekvenci měřit glykemie či mít funkční senzor. A1c je tedy objektivní ukazatel, GMI je omezen na spolupracujícího pacienta, tedy jedná se o parametr dependentní. Pro lepší pochopení nezaměnitelnosti GMI a HbA1c uvedu výsledky analýz, které říkají, že pokud se v laboratoři zjistí HbA1c 64 mmol/mol, tak této hodnotě může odpovídat rozmezí 53–70 GMI (Diabetes Care 2017;40:994–999).

2. Výpovědní hodnota GMI se odvíjí od počtu měření, což je důležitá informace pro situaci, kdy se vypočítává z glykemií získaných frekventním selfmonitoringem, či staršími typy okamžitého monitorování glykémie. Protože frekventní selfmonitoring a senzory nejsou plausibilně indikovány u většiny diabetiků 2. typu, je zřejmé, že do doby, než technologie zásadně pokročí, nemáme u většiny těchto nemocných dostatečný počet měření k relevantnímu výpočtu GMI. Tuto skutečnost je důležité připomenout i ve vztahu hodnocení profilů z glukometru pomocí dostupných programů, které jsou schopny nabídnout ekvivalent GMI derivovaný z pouze několika zaznamenaných hodnot.

3. Terapeutické cíle léčby diabetu jsou postaveny v principu na A1c, cílové (smysluplné) hodnoty jsou pak odvozeny od celé řady klinických studií. K tomu, abychom nahradili v této pozici A1c parametrem GMI, by bylo nutné postavit vše na nových klinických studiích. Prostý převod nelze použít, neboť korelace GMI s A1c $\neq 1$. Z tohoto důvodu je třeba stále vnímat GMI lépe jako prostředek pro taktiku terapie, a ne jako strategický cíl. Zejména v okrajových oblastech spektra vypočtené průměrné glykémie se významně liší GMI a A1c stanovený laboratorně (Diabetes Technol Ther 2021 Apr;23(4):253-258).

4. Autoři literatury citované v práci většinou pracují se stabilními pacienty. Pro kliniky se však nabízí využití GMI jako parametru hodnotícího dynamickou interakci mezi pacientem a úpravou terapie. Pacient se změnou léčby z důvodu nedostatečné kompenzace může mít po 14 dnech vyhodnocen GMI, jehož hodnota samozřejmě nekoreluje s A1c, který by byl vyšetřen. Říká však lékaři, jestli by upravená terapie mohla při jejím zachování pacienta přivést ke kýženému cíli optimálního A1c. Jinými slovy, tento parametr může nahradit velmi dobře prakticky nepoužívané metody (fruktosami, glykovaný albumin), které autoři zmiňují. Pružnost bez setrvačnosti pak umožňuje pomocí GMI v kombinaci s hodnocením profilů dalšími indexy velice efektivně a bezpečně řídit celou terapii (smysluplně u léčených inzulinem).

5. GMI není krátkodobý ekvivalent A1c, neboť je to vypočtená hodnota podle korelační rovnice. Říká s jistou mírou aproximace, jaký by asi mohl být glykohemoglobin, pokud by průběhy glykemií zachycené v krátkém časovém úseku byly stejné po 2–3 měsíce.

6. Pokud by byl GMI vypočítán z relevantních a dostatečných záznamů glykemií za 3 měsíce, mohlo by se pro tento výsledek najít nové uplatnění. Soudím však, že by výpočet měl odpovídat integrálu (ploše pod křivkou), a ne pouhé korelaci (výpočet GMI je rovnice lineární funkce: $y=ax+b$). HGI, jehož popis je také zařazen do komentované publikace, vypočítaný z rozdílu mezi A1c a GMI3 měsíce by zřejmě byl mnohem exaktnějším parametrem k posouzení rychlosti glykace se všemi představitelnými implikacemi.

7. V textu autoři uvádějí: „U velkého procenta pacientů je proto dobře použitelnou alternativou glykovaného hemoglobinu“. S touto formulací nemohu souhlasit, neboť implikuje rovnocennost parametrů, což není v žádném případě pravda. Dále proto, že nespecifikuje, jak se pozná ten pacient, pro kterého může být dobrou alternativou. Oba parametry vypovídají o něčem jiném, a nelze jeden nahradit druhým bez precizního pochopení rozdílů. Formulaci považuji za patrně nedomyšleně zkratkovitou, neboť v závěru práce zpřesňují: „Každý z těchto ukazatelů (míně zřejmě HGI a GMI) vyjadřuje odlišný aspekt kompenzace diabetu a je třeba je sledovat oba pro optimální nastavení terapie.“ S čímž nelze než souhlasit, ale jen za podmínky rozšíření dvojice indexů o A1c.

8. Nelze nikdy z mysli vytěsnit rozdíl mezi odvozenými indexy (deriváty) a změřenou hodnotou A1c (odraz reality), která vypovídá o intenzitě reálně probíhající glykace v organismu. Tkáně organismu jsou poškozovány glykací, A1c je její kvantifikací.

9. Závěrem bych si rád pro inspiraci dovolil připomenout, jak se došlo k názvu parametru. GMI je v jiný název pro eA1c (Diabetes Care 2018;41:2275–2280). eA1c je odhadnutý/vypočtený glykovaný hemoglobin odvozený ze zaznamenaných glykemií získaných pomocí kontinuálního monitorování CGM/FGM). Používání parametru eA1c bylo seznáno užitečným, ale jak píše autoři (Diabetes Care 2018;41:2275–2280), dochá-

zelo ke zmatení myslí a frustraci pacientů i lékařů. Neboť se nejedná o parametry shodné (HbA1c a eA1c), ale přitom lehce zaměnitelné. Budiž pro nás poučné, jak chytře a promyšleně vznikl název GMI. Americe vlastním způsobem – zohledněním názoru pacientů i zdravotníků na správné pochopení, minimalizace možných dezinterpretací a vyloučení zaměnitelnosti s jinými ukazateli. Současně se pracovalo s edukačními principy a v potaz se vzaly i konotace emočního dopadu – proto „management“ a ne „control“.

GMI je další parametr k hodnocení interakce pacient-terapie-zdravotník. Jeden z parametrů nenahrazuje druhý, jak si někteří mysleli na začátku, ale navzájem se doplňují. Parametry, zejména pak jejich dynamika, vytvářejí komplexní obraz navzájem propojených informací dříve nepředstavitelné složitosti. Vše se dá zvládnout jednoduše, postaru, ale provázanost, a z ní vyplývající souvislosti, se blíží hranici

zvládnutelné jedním člověkem v reálném čase, neboť pracujeme navíc veskrze s pravděpodobností. Zdá se, že tímto vykročila diabetologie do technologického věku, a diabetolog, internista, či jakýkoliv jiný specialista pečující o pacienty s diabetem, bude brzo pro rychlou orientaci potřebovat diabetologickou AI.

*prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
přednosta Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol
emeritní předseda ČDS ČLS JEP*

*Adresa pro korespondenci:
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
milan.kvapil@fnmotol.cz
geriatrie@fnmotol.cz*

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

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz