

Vnitřní lékařství

8

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Výsledky a doporučení pro screening karcinomu tlustého střeva

Diagnostika a léčba hyperurikémie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku – Expertní konsenzus českých a slovenských odborníků 2024

Jak mikroorganismy unikají imunitnímu systému

Febrility pri malígnom ochorení

Aktuální trendy v léčbě astmatu

Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti

KAZUISTIKY

DRESS syndrom jako pravděpodobná příčina akutního poškození ledvin a kožního postižení u polymorbidní pacientky

Synkopa způsobená rupturou aneuryzmatu pravé koronární tepny

CO JE NOVÉHO V ...

Novinky v oblasti vrozených poruch imunitního systému

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Omeprazol STADA



ZASAHUJE NEŽÁDOUCÍ OHNISKA

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

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

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

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

Poděkování za spolupráci

Rádi bychom v tomto předvánočním čase vyjádřili poděkování všem, kteří se podílejí na vzniku časopisu Vnitřní lékařství. Děkujeme členům redakční rady za četné nápady, podněty, připomínky a doporučení, díky kterým se může časopis neustále rozvíjet.

Děkujeme autorům, kteří mezi množstvím dalších povinností našli čas a energii na napsání článků.

A – last but not least – děkujeme i recenzentům, díky nimž si časopis drží odbornou kvalitu, letos to byli:

MUDr. Dávid Bauer; MUDr. Martina Breburdová; prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.; prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.;
prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.; prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.; prof. MUDr. Petr Husa, CSc.;
doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.; prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.; prof. MUDr. Václav Hána, CSc.;
prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.; prof. MUDr. Petr Čáp, CSc.; doc. MUDr. Martin Mates, CSc.;
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.; prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.; prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.;
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.; prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.; prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.;
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.; prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.; doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., FESC;
MUDr. Luděk Hrdlička; MUDr. Libor Jelínek; Mgr. Daniel Kvak; prof. MUDr. Filip Málek Filip, Ph.D., MBA;
prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA; prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA; MUDr. Robert Bém, Ph.D., MHA;
MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.; MUDr. Katarína Bielaková, Ph.D.; doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.;
MUDr. Jan Brož, Ph.D.; MUDr. Jan Krátký, Ph.D.; doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.; PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.;
doc. MUDr. Jiří Knor, Ph.D.; MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.; MUDr. Irena Krčmová, Ph.D.; MUDr. Petra Matalová, Ph.D.;
MUDr. Michal Konečný, Ph.D.; prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.; MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.;
doc. MUDr. Naděžda Petejová, Ph.D.; MUDr. Petr Kessler, Ph.D.; MUDr. Petra Šrámková, Ph.D.; MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.;
doc. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.; prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.; MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.; MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.;
PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.; MUDr. Roman Miklík, Ph.D.; MUDr. Juraj Švác, Ph.D.; MUDr. Marek Hakl, Ph.D.; doc.
MUDr. Václava Bártů, Ph.D.; MUDr. Jana Šeblová, Ph.D.; doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.;
MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.; prof. MUDr. Juraj Payer, Ph.D.; MUDr. Karel Lábr, Ph.D.; prof. MUDr. Jiří Widimský, Ph.D.;
MUDr. Jan Procházka, Ph.D.; MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.; doc. MUDr. Eموke Šteňová, PhD.;
prof. MUDr. Ivana Dedinská, PhD.; MUDr. Rostislav Polášek; MUDr. Věra Prýmková; MUDr. Martin Písačka;
MUDr. Jiří Wallenfels

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

redakce časopisu Vnitřní lékařství

V redakci časopisu
Vnitřní lékařství
jsme pro vás
v roce 2024 připravili:

At se naše cesty spojí i v roce následujícím...

700
stran textu,
konkrétně...

118
článků od...

352
autorů...

...a **72**
recenzentů



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

- 
Value of electrocardiogram and chest X-ray examinations in preoperative management
 Význam elektrokardiogramu a rentgenu hrudníku v předoperačním managementu
 Bronislav Čapek, Jan Václavík, Klára Benešová, Jiří Jarkovský

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Výsledky a doporučení pro screening karcinomu tlustého střeva**
 Results and recommendations for colorectal cancer screening
 Tomáš Grega, Miroslav Zavoral, Štěpán Suchánek - - - - - 484


- Diagnostika a léčba hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku – Expertní konsenzus českých a slovenských odborníků 2024**
 Diagnosis and treatment of hyperuricemia in cardiovascular prevention based on its pathophysiological mechanism: An expert consensus of Czech and Slovak specialists, 2024
 Michal Vrablík, Claudio Borghi, Hana Rosolová, Blanka Stibůrková, Ivana Šoóšová, Martin Čaprnda, Ján Števlík, Adriana Ilavská, Peter Jackuliak, Zuzana Zafarová - - - - - 491

- Jak mikroorganismy unikají imunitnímu systému**
 How microorganisms evade the immune systém
 Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl - - - - - 502

- Febrility pri malígnom ochorení**
 Febrility in malignant disease
 Štefan Sotak - - - - - 508

- Aktuální trendy v léčbě astmatu**
 Modern trends in asthma treatment
 Samuel Genzor - - - - - 513

- Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti**
 Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: current options
 Silvie Rajnochová Bloudíčková, Anna Novotná - - - - - 517

- 
Album-in & Album-out – pohled za oponu nových doporučení
 Album-in & Album-out – a look behind the curtain of new recommendations
 Jiří Müller, Martin Matějovič

- 
Mikrobióm a ateroskleróza
 Microbioma and atherosclerosis
 Pavol Fülöp, Marianna Vachalcová, Barbora Sepešiová, Denisa Harvanová, Katarína Šoltys, Gabriel Valočik

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

- DRESS syndrom jako pravděpodobná příčina akutního poškození ledvin a kožního postižení u polymorbidní pacientky**
 DRESS syndrome as a probable cause of acute kidney injury and skin involvement in a polymorbid patient
 František Novák, Jiří Vymětal, Petr Konvička - - - - - 522

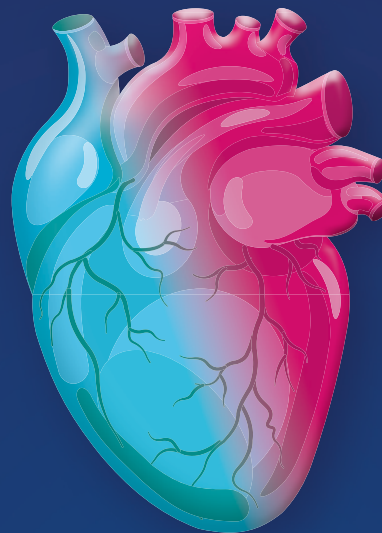
Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**:
Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční porucha žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky: Související s telmisartanem:** Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem:** Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetrící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetrícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snížit antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současné léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce zavisejí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmu nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Nattremii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvýživných pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Vyrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



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



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



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

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

0112012974

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4
Česká republika, www.promed.cs

35 years
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Synkopa způsobená rupturou aneuryzmatu pravé koronární tepny

Syncope caused by rupture of a right coronary artery aneurysm

Jakub Šyler, Jiří Plášek, Jiří Vrtal, Jan Václavík, Jozef Dodulík - - - - - 528

**Neúmyslné intravenózní podání P-PNC a infuzní set jako záchranná brzda**

unintended intravenous administration of P-PNC and the infusion set as a safety brake

Vojtěch Fišera, Kateřina Langmaierová, Michaela Rothová, Petr Vojtíšek, Andrea Vlčková

CO JE NOVÉHO V ... / NEWS IN ...

Novinky v oblasti vrozených poruch imunitního systému

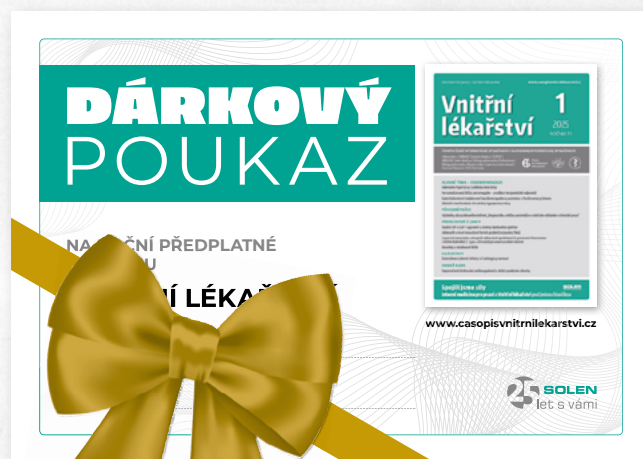
New trends in the field of inborn errors of immunity

Zita Chovancová - - - - - 533

Tip na dárek pro zdravotníky

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

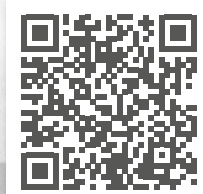
- ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
- DERMATOLOGIE PRO PRAXI
- MEDICÍNA PRO PRAXI
- NEUROLOGIE PRO PRAXI
- ONKOLOGIE
- PEDIATRIE PRO PRAXI
- PSYCHIATRIE PRO PRAXI
- UROLOGIE PRO PRAXI
- VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Pro obdarovaného si vytisknete dárkový certifikát.



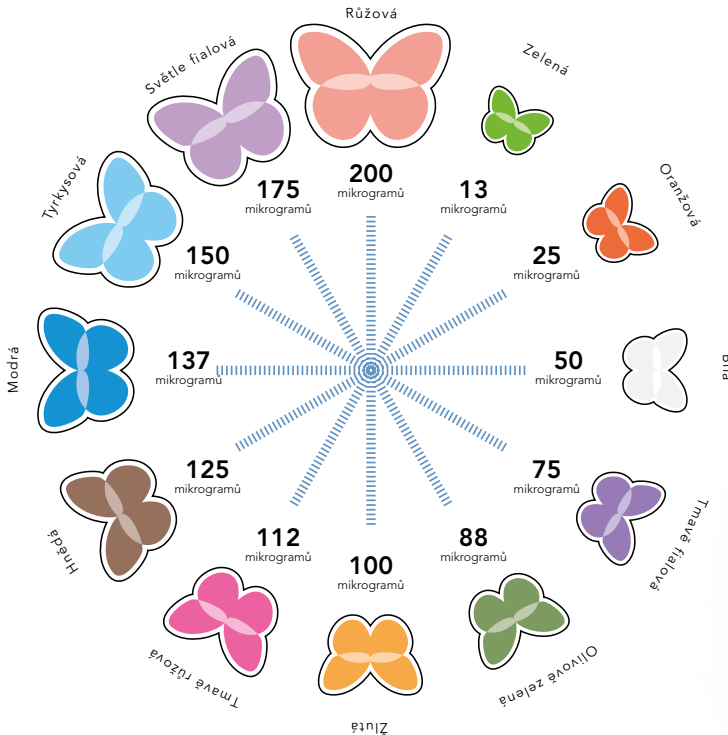
NÁVOD, JAK
POSTUPOVAT



Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy

12 sil účinné látky

Široká škála sil účinné látky v přípravku od 13 do 200 mikrogramů¹ levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů.



Zkrácená informace o léčivém přípravku SYNTROXINE® 13 až 200 mikrogramů měkké tobolky.

Léčivá látka a léková forma: Levothyroxinum natrium 13 až 200 mikrogramů ve formě měkkých tobolek. **Terapeutické indikace:** SYNTROXINE® 13 mikrogramů měkké tobolky: U dětí jako počáteční dávka při substituční hormonální léčbě hypotyreózy. Jako nízká počáteční dávka u starších pacientů, u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo těžkou či chronickou hypotyreózou, tato dávka pak má být pomalu a s delšími intervaly zvyšována (například po dávkách 13 mikrogramů každých 14 dní) při časté monitoraci hladin hormonu štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu. SYNTROXINE® 25–200 µg měkké tobolky: Léčba benigní hypertyreózy. Supresní test štítné žlázy. Profylaxe recidivy strumy po její resekci při normální funkci štítné žlázy (podle hormonálního stavu po operaci). Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy. Podpurná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy. Supresní test štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu. **Dávkování a způsob podání:** Benigní struma s normální funkcí štítné žlázy: 75–200 µg. Profylaxe recidivy strumy po resekci (eufunkční struma): 75–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dospělých: úvodní 25–50 µg, udržovací dávka 100–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dětí: úvodní 13–50 µg, udržovací dávka 100–150 mikrogramů/m² povrchu těla. Podpurná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy: 50–100 µg. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy: 150–300 µg. Diagnostické použití při supresním testu štítné žlázy: 2krát 100 µg nebo 1krát 200 µg (během 14 dní před scintigrafií) nebo zpočátku: 1krát 75 µg po 14 dní, se začátkem 28 dní před scintigrafií, a poté: 1krát 150 µg po 14 dní před scintigrafií. Léčbu hormonu štítné žlázy je třeba zahájit v nízké dávce a každé 2–4 týdny ji zvyšovat až do dosažení plné udržovací dávky. Toto neplatí u novorozenců, kde je nutné rychle nahradit nedostatek vlastního hormonu. Celou denní dávku je třeba polykat vcelku a zapít (například polovinou sklenice vody), a to ráno na lačný žaludek, přinejmenším 1/2 hodiny před snídaní. SYNTROXINE® lze podávat dětem, ale pouze v případech, že jsou schopny polknout neporušenou tobolku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo kterooukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Neléčená nedostatečnost kůry nadledvin, neléčený hypopituitarismus a neléčená hypertyreóza. Léčba přípravkem SYNTROXINE® nesmí být zahájena při akutním infarktu myokardu, akutní myokarditidě a akutní pankreatitidě. Kombinovaná terapie s levothyroxinem a tyreostatikem při hypertyreóze není indikována během těhotenství. SYNTROXINE® je také kontraindikováno u osob neschopných spolknout vcelku měkkou tobolku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením užívání je nutné vyloučit nebo léčit: koronární insuficience, angina pectoris, arterioskleróza, hypertenze, hypofyzární insuficience a adrenokortikální insuficience kvůli prevenci akutní adrenální insuficience, autonomie štítné žlázy. Doporučuje se použít nízkou počáteční dávku u pacientů s rizikem psychotických poruch. U pacientů s koronární insuficiencí, srdečním selháním, tachykardií či arytmiemi je nutná častá monitorace hladin hormonů štítné žlázy. U pacientů s epilepsií v anamnéze je třeba postupovat opatrně. U sekundární hypotyreózy je nutno

před substituční léčbou zjistit příčinu. Hormony štítné žlázy by neměly být podávány k redukci hmotnosti. Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin. **Interakce:** Levothyroxin může omezit účinek antidiabetik. Účinek antikoagulantů se může zvýšit. Užívání iontoměničových pryskyřic narušuje absorpci levothyroxinu. Přípravky obsahující hliník, vápník a železo jsou schopny oslabit účinky levothyroxinu. Salicyláty, dikumarol, vysoké dávky furosemidu (250 mg), klofibrát, fenytoin a jiné látky mohou levothyroxin vytěsňovat z vazby na plazmatické proteiny, a tak zvyšovat hladinu frakce FT4. Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-sympatolytika, amiodaron a kontrastní látky obsahující jód mohou snížit periferní přeměnu formy T4 na trijodthyronin (T3). Sertralin, chlorochin a proguanil snižují účinnost levothyroxinu a vedou k nárůstu hladiny TSH. Léky indukující funkci enzymatického systému v játrech, například barbituráty a přípravky obsahující třezalku tečkovanou, mohou zvýšit jaterní přeměnu levothyroxinu. Potřeba levothyroxinu se může zvýšit u žen užívajících hormonální perorální antikoncepci s estrogeny nebo při hormonální substituční terapii po menopauze. U pacientů léčených levothyroxinem je třeba monitorovat hladinu TSH alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem. Sevelamer může při užívání s levothyroxinem zvyšovat hladinu TSH. Inhibitory tyrosinkinázy mohou snižovat účinnost levothyroxinu. Při podávání orlistatu s levothyroxinem může dojít k hypotyreóze, popř. snížené kompenzaci hypotyreózy. Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy. Sójové výrobky mohou snižovat vstřebávání přípravku SYNTROXINE® ve střevech. **Těhotenství a kojení:** Ze zkušeností z použití u pacientů nevyplývá žádné riziko malformací nebo toxicity u plodu či novorozence po užívání levothyroxinu během těhotenství. Levothyroxin lze užívat při kojení. K léčbě hypertyreózy během těhotenství podávejte pouze tyreostatika. **Nežádoucí účinky:** Typické projevy hypertyreózy při předávkování: zrychlený tep, palpitate, srdeční arytmie, angina pectoris, bolesti hlavy, svalová slabost a křeče, zarudnutí, horečka, zvracení, poruchy menstruace, pseudotumor cerebri, třes, vnitřní neklid, nespavost, úbytek na hmotnosti a průjem. V případě přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku se mohou vyskytnout alergické reakce kůže a dýchacího ústrojí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Blistry z PCTFE a hliníku. Velikosti balení: 30, 50 a 100 měkkých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika. **Registrační číslo:** 56/388/11-C až 56/399/11-C. **Datum revize textu:** 20. 1. 2023

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: ¹ SPC Syntroxine®.

Výsledky a doporučení pro screening karcinomu tlustého střeva

Tomáš Grega, Miroslav Zavoral, Štěpán Suchánek

Ústřední vojenská nemocnice, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Ústřední vojenská nemocnice, Ústav gastrointestinální onkologie ÚVN Praha

Kolorektální karcinom je celosvětově druhým nejčastějším karcinomem a představuje významnou zdravotní zátěž, zejména v ekonomicky rozvinutých zemích. Česká republika má v evropském měřítku vysokou incidenci, avšak díky dlouhodobému screeningovému programu došlo k výraznému poklesu jak incidence, tak mortality na toto onemocnění. Článek zdůrazňuje důležitost dostatečného pokrytí cílové populace screeningem k dosažení efektivního snížení populační zátěže tímto onemocněním. V článku je popsána globální incidence kolorektálního karcinomu a současná epidemiologie tohoto onemocnění v České republice. Klíčovou částí článku je přehled screeningových metod pro detekci kolorektálního karcinomu a přehled screeningových programů v Evropě. Je zde také diskutováno o recentních změnách v doporučeních pro snížení věkové hranice pro zahájení screeningu kolorektálního karcinomu s ohledem na nové trendy ve výskytu tohoto onemocnění, zejména u mladších jedinců.

Klíčová slova: epidemiologie, kolorektální karcinom, koloskopie, populační screening, testy na okultní krvácení do stolice.

Results and recommendations for colorectal cancer screening

Colorectal cancer is the second most common cancer worldwide and represents a significant health burden, particularly in economically developed countries. The Czech Republic has one of the highest incidences of colorectal cancer in Europe. However, a long-standing screening program has led to a substantial reduction in both the incidence and mortality rates of this disease. The article emphasizes the importance of achieving sufficient population coverage in screening to effectively reduce the public health burden of colorectal cancer. It provides an overview of the global incidence of colorectal cancer and the current epidemiology of the disease in the Czech Republic. A key focus of the article is the review of screening methods for colorectal cancer detection and an analysis of screening programs across Europe. The article also discusses recent changes in recommendations for lowering the age threshold for starting colorectal cancer screening, considering new trends in the occurrence of this disease, particularly among younger individuals.

Key words: epidemiology, colorectal cancer, colonoscopy, population screening, fecal occult blood tests.

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je v civilizovaných zemích druhým nejčastějším karcinomem po karcinomu plic u mužů a karcinomu prsu u žen. Podle odhadů z roku 2020 bylo celosvětově diagnostikováno více než 1,9 milionu nových případů kolorektálního karcinomu a více než 900 tisíc úmrtí v důsledku tohoto onemocnění (1). Incidence kolorektálního karcinomu je 3x vyšší v rozvinutých zemích, a tudíž může

být tento typ nádoru považován za ukazatel socioekonomického vývoje. V zemích s významným ekonomickým rozvojem roste také incidence kolorektálního karcinomu. Nejvyšší incidence je v zemích Evropy (Maďarsko, Slovensko, Nizozemsko, Norsko), Austrálii, Novém Zélandu, Severní Americe a východní Asii (Japonsko, Korejská republika). Naopak incidence kolorektálního karcinomu je velmi nízká ve většině států Afriky a v jižní Asii (2).

MUDr. Tomáš Grega, Ph.D.

Interní klinika 1.LF UK a ÚVN Praha, Oddělení gastrointestinální endoskopie a Ústav gastrointestinální onkologie
tomas.grega@uvn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(8):484-489

Článek přijat redakcí: 15. 8. 2024

Článek přijat po recenzích: 17. 9. 2024

Epidemiologie kolorektálního karcinomu v České republice

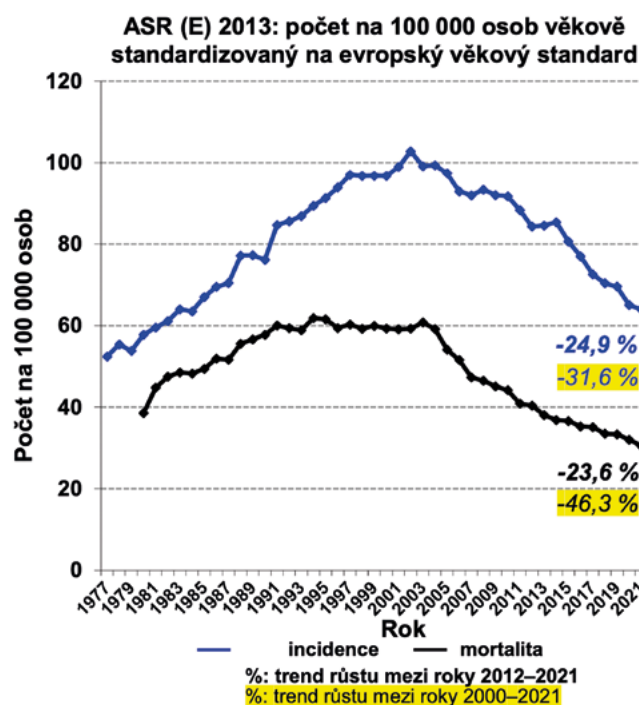
V rámci mezinárodního srovnání zaujímá Česká republika 14. místo v incidenci a 20. místo v mortalitě na kolorektální karcinom v Evropě za rok 2020 (3). Podle aktuálních údajů Národního onkologického registru v ČR (NOR) dosáhla v roce 2021 incidence tohoto onemocnění 67,7 nových případů na 100 tisíc obyvatel (což představuje přibližně 7,4 tisíce nových případů ročně), přičemž téměř polovina pacientů s touto diagnózou každoročně umírá (31,9 úmrtí na 100 tisíc obyvatel), což představuje okolo 3,4 tisíce úmrtí ročně (3). Odhadovaná prevalence do 5 let od diagnózy kolorektálního karcinomu byla pro rok 2018 v České republice 58 293 osob. Epidemiologický vývoj kolorektálního karcinomu v České republice dosahuje příznivých hodnot. Za posledních 20 let pozorujeme pokles v incidenci o 31,6 % a v mortalitě o 46,3 % (Obr. 1). Za poslední dekádu došlo v České republice také k významnému poklesu mortality v rámci evropského srovnání (60,7/100 000 obyvatel v roce 2000 a 37,8/100 000 v roce 2015).

Screening kolorektálního karcinomu

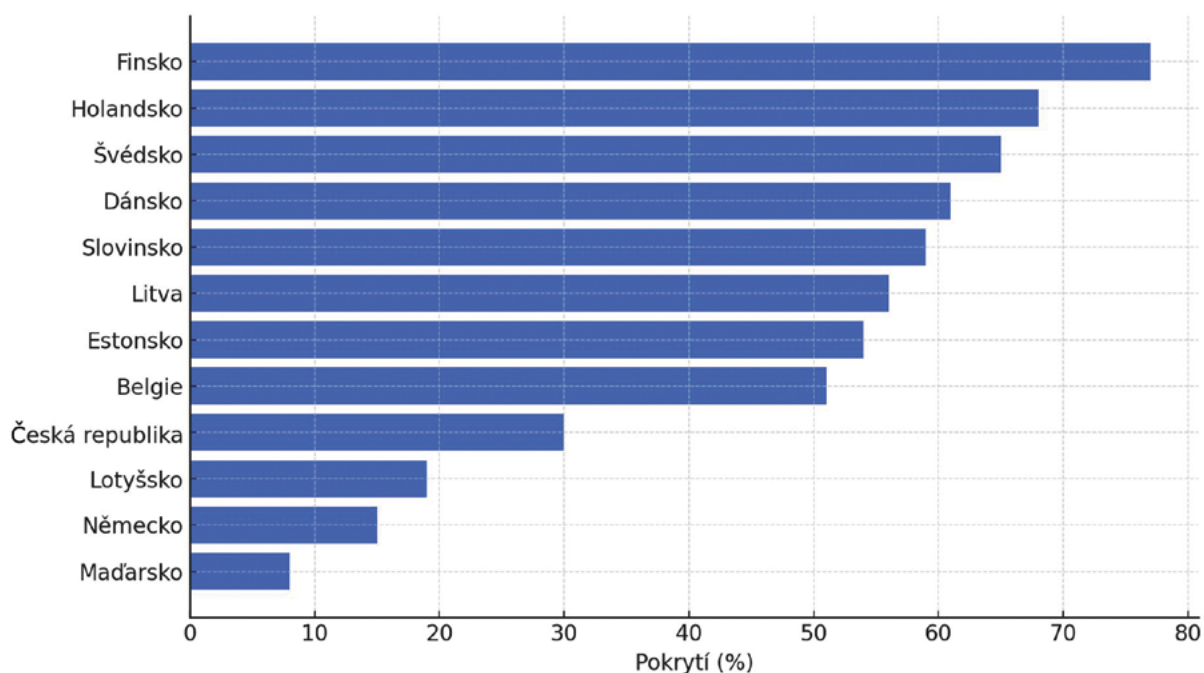
Screening KRK má zásadní význam pro snižování populační zátěže tímto onemocněním, jelikož jeho cílem je včasné odhalení přednárodových lézí a efektivní léčba časného kolorektálního karcinomu (4). Screening KRK efektivně snižuje mortalitu a incidenci tohoto onemocnění u dospělých jedinců starších 50 let s průměrným rizikem KRK. Redukce incidence kolorektálního karcinomu se pohybuje od 39 % do 60 % a redukce mortality je udávána kolem 55–80 % ve srovnání s žádným screeningem (5). Klíčovým ukazatelem efektivního screeningového programu je dostatečná míra účasti cílové populace na screeningu kolorektálního karcinomu, která odráží přijatelnost screeningového programu v populaci a je přímo spojena s budoucím dopadem programu na populační zátěž kolorektálním karcinomem.

Dle evropských doporučení by se u efektivního screeningového programu měla pohybovat míra pokrytí cílové populace v rozmezí 45–65 % (6). Dle recentních dat z Eurostatu mělo v roce 2022 pouze 8 z 18 zemí Evropské unie pokrytí cílové populace screeningem KRK v 2letém intervalu větší než 50 % (Finsko 77 %, Holandsko 68 %, Švédsko 65 %, Dánsko 61 %, Slovinsko 59 %, Litva 56 %, Estonsko 54 % a Belgie 51 %) (7). Pokrytí cílové populace screeningem KRK pod 20 % bylo pozorováno v Lotyšsku, Německu a Maďarsku (Obr. 2). Česká republika dosáhla v roce 2022 pokrytí cílové populace screeningem KRK v 2letém intervalu kolem 30 %.

Obr. 1. Vývoj incidence a mortality kolorektálního karcinomu v České republice (4)



Obr. 2. Pokrytí cílové populace screeningem kolorektálního karcinomu v roce 2022 ve vybraných evropských zemích



Screeningové metody pro detekci kolorektální neoplázie

Ideální screeningová metoda pro kolorektální karcinom by měla mít vysokou senzitivitu a specifitu, měla by být bezpečná, snadno dostupná a nákladově efektivní. Současné screeningové testy KRK můžeme rozdělit na neinvazivní a invazivní (Tab. 1). Mezi neinvazivní metody řadíme guajakové testy na okultní krvácení do stolice (gTOKS), imunochemické testy na okultní krvácení do stolice (FIT), DNA testy stolice založené na detekci specifických genetických mutací ve stolici (multitarget DNA, MT-DNA), testování hypermetylovaného Septinu 9 v krevním séru (SEPT9) a CT kolografie. Guajakové testy na okultní krvácení do stolice byly postupně nahrazeny imunochemickými testy (FIT), které mají vyšší senzitivitu a specifitu, jednodušší manipulaci nevyžadující dietní opatření a opakovaný odběr stolice, možnost kvantitativního měření hladiny hemoglobinu ve stolici a možnost automatizace a standardizace analýzy FIT. Nejběžnější cut-off hodnota (hranice positivity testu) pro FIT se pohybuje kolem 20 µg hemoglobinu na gram stolice (20 µg Hb/g) (5). Tato hodnota je široce používána v mnoha screeningových programech po celém světě, včetně několika evropských zemí. Nicméně specifické cut-off hodnoty se mohou lišit v závislosti na zemi a konkrétním programu. Například některé země používají vyšší cut-off hodnoty (např. 45 µg Hb/g v Irsku a 47 µg Hb/g v Nizozemsku), zatímco jiné, jako Německo a Litva, mohou používat nižší hodnoty, závislé na použitém testu a výrobci. Volba cut-off hodnoty závisí na vyvážení mezi senzitivitou a specifitou testu. Nižší cut-off hodnoty zvyšují senzitivitu na detekci kolorektálního karcinomu, ale také mohou vést k vyššímu počtu falešně pozitivních výsledků, což může zvyšovat náklady a potřebu následné koloskopie. MT-DNA testy stolice detekují změny DNA ve vzorcích stolice za účelem identifikace specifických molekulárních markerů spojených

s kolorektálním karcinomem, včetně genetických mutací, abnormálně metylované DNA a určitých proteinových markerů. První MT-DNA test stolice (Cologuard®, Exact Sciences Corporation, Marlborough, MA, USA), byl schválen do klinické praxe v roce 2014 a je používán v rámci screeningu jako alternativní metoda ve Spojených státech amerických (USA) (8). MT-DNA testy mají vyšší senzitivitu v porovnání s FIT, ale nižší specifitu pro kolorektální karcinom a pokročilé adenomy. Jeho širšímu použití brání vyšší cena, vyšší výskyt falešně pozitivních výsledků a složitější manipulace. Test na sérový methylovaný Septin 9 (Epi proColon®, Epigenomics AG, Berlin, Germany) je navržen tak, aby detekoval cirkulující nádorovou DNA ve vzorcích krve pacientů, což umožňuje identifikovat přítomnost kolorektálního karcinomu (9). Tento test byl schválen ke klinickému použití v roce 2016 a je vhodný pro pacienty, kteří odmítají tradiční screeningové metody, jako je koloskopie nebo FIT. Nicméně vzhledem k nižší senzitivě pro KRK a nedostatečným srovnávacím údajům s jinými screeningovými metodami není v současnosti tento test vhodný pro populační screening kolorektálního karcinomu. Z invazivních screeningových metod jsou využívány endoskopické výkony koloskopie a flexibilní sigmoideoskopie. Koloskopie vykazuje nejvyšší senzitivitu a specifitu pro detekci KRK a pokročilých adenomů. Nicméně tato metoda je invazivnější a vykazuje nižší adherenci cílové populace ve srovnání s neinvazivními metodami. Naopak neinvazivní testy jsou výhodné z hlediska bezpečnosti a jednoduchosti použití, nicméně jsou zatíženy nižší senzitivou a specifitou pro KRK a pokročilé adenomy. Použití screeningových metod se po celém světě odvíjí v závislosti na dostupných finančních prostředcích a zdravotnických službách. Nejvíce využívané screeningové metody jsou testy na okultní krvácení (TOKS) a koloskopie. Tyto metody screeningu se ukázaly jako nejvíce nákladově efektivní ve srovnání s ostatními modalitami.

Tab. 1. Přehled screeningových metod v detekci kolorektální neoplázie

Screeningová metoda	Typ testu	Výhody	Nevýhody	Doporučená frekvence
FIT (Fekální imunochemický test)	Neinvazivní	Vysoká specifita a senzitivita, nevyžaduje dietní omezení, jednoduchá domácí aplikace	Nižší senzitivita pro pokročilé adenomy	1x za 1–2 roky
gFOBT (Guajakový test na okultní krvácení)	Neinvazivní	Dlouhodobě používaná metoda, relativně nízké náklady	Nižší senzitivita a specifita, nutnost dietních omezení	1x za 1–2 roky
Kolonoskopie	Invazivní	Vysoká senzitivita a specifita, umožňuje odstranění polypů během vyšetření	Invazivní metoda, riziko komplikací, náročná střešní příprava	1x za 10 let
Sigmoidoskopie	Invazivní	Méně invazivní než kolonoskopie, menší riziko komplikací	Vyšetření pokrývá pouze část tlustého střeva, nižší senzitivita než kolonoskopie	1x za 5 let
MT-DNA (multitarget DNA test, např. Cologuard)	Neinvazivní	Vyšší senzitivita pro detekci kolorektálního karcinomu než samotný FIT, ale nižší specifita	Vyšší náklady, vyšší míra falešně pozitivních výsledků	1x za 3 roky
Septin 9 (mSEPT9, Epi proColon)	Neinvazivní	Snadný odběr vzorku	Nižší senzitivita a specifita, není široce doporučován pro populační screening	Není stanovena pravidelná frekvence
CT kolonografie	Neinvazivní	Detekuje velké polypy a nádory	Vystavení záření, nízká senzitivita pro malé léze pod 6 mm, následná kolonoskopie je nutná při pozitivním nálezu	1x za 5 let

Populační screeningový program kolorektálního karcinomu

Řada studií prokázala, že populační screeningový program založený na testu na okultní krvácení do stolice nebo koloskopii vede k efektivnímu snížení incidence i mortality kolorektálního karcinomu (10–12). Proto bylo v roce 2003 doporučeno Radou Evropské unie (EU) implementovat populační screeningový program kolorektálního karcinomu v jednotlivých členských státech (13). Na základě těchto doporučení začalo mnoho evropských zemí zavádět populační screeningový program kolorektálního karcinomu zaměřený na populaci s průměrným rizikem (většinou osoby ve věku 50–74 let). Doporučenou screeningovou metodou je TOKS v pravidelném intervalu (1–2 roky) a v případě pozitivity koloskopie. Preferují se imunochemické testy na okultní krvácení do stolice (FIT) vzhledem k vyšší diagnostické přesnosti i snadnějšímu použití (14, 15). Některé evropské státy používají pouze koloskopii jako primární screeningovou modalitu, tzv. screeningová koloskopie bez předchozího provedení TOKS (např. Polsko), v některých státech mají jedinci na výběr obě modality, buď absolvování TOKS v pravidelných intervalech, anebo screeningovou koloskopii (např. Česká republika). V rámci populačního screeningového programu jsou asymptomatictí jednotlivci aktivně zváni ke screeningovému vyšetření a výsledky screeningového programu jsou pravidelně evaluovány (16). Evaluace a monitoring celého screeningového procesu jsou realizovány prostřednictvím tzv. sady indikátorů výkonnosti v souladu s Evropskými doporučeními vydanými Evropskou komisí ve spolupráci s Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC – International Agency for Research on Cancer) (4).

Screeningové programy kolorektálního karcinomu v Evropské unii

Populační screeningový program kolorektálního karcinomu je zaveden ve 21 z 27 zemí EU na národní nebo regionální úrovni. Kypr a Estonsko mají pilotní programy. Země bez populačních screeningových programů jsou Rumunsko, Bulharsko, Řecko a Lotyšsko (17). Většina zemí používá jako primární screeningovou metodu TOKS, kromě Polska a rakouského regionu Vorarlberg, které používají jako primární screeningovou metodu koloskopii. Všechny země využívající TOKS jako primární screeningovou metodu používají FIT, s výjimkou Chorvatska, kde se stále používá guajakový TOKS. Koloskopie se používá jako následná metoda ve všech zemích, které mají jako primární metodu screeningu TOKS. Většina zemí využívajících TOKS provádí testování stolice každé dva roky. Výjimkou je rakouský region Burgenland, kde se screening provádí ročně, a Německo a Česká republika (ČR), kde se frekvence TOKS screeningu s věkem snižuje. Německo provádí screening každoročně ve věku 50–54 let, poté přechází na dvouletý interval. Podobně český program provádí screening každoročně ve věku 50–54 let a poté nabízí účastníkům dvouletý FIT nebo koloskopii každých 10 let. Věk zahájení a ukončení screeningu kolorektálního karcinomu se v jednotlivých zemích také liší. Vorarlberg (v Rakousku) začíná screening KRK u jedinců již ve 40 letech; 14 zemí začíná ve věku 50 let a 7 programů začíná ve věku 60 let. Estonsko, Finsko, Irsko, Španělsko a Švédsko mají nejužší věkové rozpětí pro screening, a to 60–69 let. V Německu jsou počáteční

věkové hranice pro screening KRK specifické pro pohlaví: 50 let pro muže a 55 let pro ženy (18). Značné rozdíly existují také v cut-off hodnotě FIT používaných v rámci EU. Všechny země používají definované prahové hodnoty FIT, kromě Malty, která používá rozmezí 16–20 $\mu\text{g Hb/g}$ (17). Nejběžnější cut-off hodnotu (20 $\mu\text{g Hb/g}$) používá šest populačních programů. Programy s vyššími cut-off hodnotami jsou v Irsku a Nizozemsku s 45 a 47 $\mu\text{g Hb/g}$, programy s nižšími cut-off hodnotami se používají v Německu a Litvě. Ve Finsku a Švédsku se používají cut-off hodnoty specifické pro pohlaví.

Národní screeningový program v České republice

V České republice byl v roce 2000 oficiálně zahájen Národní program screeningu kolorektálního karcinomu pro asymptomatické osoby ve věku od 50 let, který byl postupně inovován. Aktuálně je osobám ve věku 50–54 let nabízen (praktickým lékařem nebo gynekologem) v jednoročním intervalu imunochemický test na okultní krvácení do stolice (FIT) s následnou koloskopií v případě pozitivního výsledku FIT nebo přímá screeningová koloskopie v 10letých intervalech (19, 20). Od 55 let věku probíhá testování stolice formou FIT ve dvouletém intervalu. Horní věková hranice pro ukončení screeningu kolorektálního karcinomu není v současnosti v České republice stanovena a provádění screeningových vyšetření ve věku nad 75 let závisí na zhodnocení odesílajícího lékaře stran biologického stavu pacienta a očekávané délky života. Český screeningový program má vybudovanou síť screeningových pracovišť provádějících preventivní koloskopie (21), avšak úspěch programu závisí na vysoké účasti občanů ve screeningu (22). Z důvodu zvýšení participace cílové populace na screeningu kolorektálního karcinomu byl v roce 2014 zaveden systém cíleného adresného zvaní osob ve věku 50–70 let formou dopisu (23). Principem je pozvání osob, které se v definovaném období v dané věkové kategorii neúčastní screeningových programů. Zavedením adresného zvaní došlo k prokazatelnému zvýšení účasti o cca 5 %. Pokrytí cílové populace screeningem se do roku 2013 pohybovalo okolo 25 %, přičemž v roce 2014 došlo k navýšení a ustálení pokrytí na úrovni přibližně 30 %. Do roku 2019 se pohybovala pozitivita screeningového TOKS okolo 7 %. V roce 2020 došlo k úpravě screeningové modality FIT. Praktický lékař může test provádět pouze na analyzátoru s kvantitativním vyhodnocením FIT testu s cut off 15 $\mu\text{g/g}$ splňující pravidelně kritéria kvality (tzv. externí hodnocení kvality). Variantou při nepřítomnosti analyzátoru v praxi je odeslání testu do referenční laboratoře. Následně došlo v letech 2020 a 2021 k výraznému nárůstu pozitivitu TOKS na 10 %. To se projevilo na prodloužení čekací doby na TOKS-pozitivní koloskopii. Průměrná čekací doba na TOKS-pozitivní koloskopii činila v roce 2021 celkem 74 dní, přičemž dle evropského doporučení nemá čekací doba na preventivní koloskopii přesáhnout 31 dní (14).

Národní screeningový program v ČR je dlouhodobě řízen odbornou komisí, která připravuje doporučení pro jeho provádění. V roce 2023 byla ministrem zdravotnictví zřízena v upravené podobě Komise pro program screeningu kolorektálního karcinomu složená ze zástupců Ministerstva zdravotnictví, zdravotních pojišťoven a odborných společností podílejících se na multidisciplinárním screeningovém procesu (24). Odborné informační zázemí Komisi poskytuje Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS).

Věk zahájení screeningu kolorektálního karcinomu – čas na změnu?

Zatímco u jedinců starších 50 let dochází díky screeningu kolorektálního karcinomu k poklesu incidence tohoto onemocnění, v současnosti je pozorován nový trend vzestupu incidence kolorektálního karcinomu u jedinců mladších 50 let. V anglosaské literatuře je tento karcinom označován jako „early onset colorectal cancer“, což lze volně přeložit do češtiny jako věkově předčasný kolorektální karcinom. Kolorektální karcinom před 50. rokem života není obvykle častý a je většinou spojen s hereditárními familiárními syndromy. V USA však v poslední době dochází k nárůstu incidence nehereditárních, sporadických KRK u jedinců mladších 50 let (25). Důvody tohoto jevu nejsou zcela jasné, ale předpokládá se vliv změny životního stylu a rostoucí výskyt obezity. Incidence věkově předčasných KRK vzrostla od roku 1990 v USA o 51 %, přičemž častější je výskyt karcinomu rekta. Výskyt karcinomů konečnicku u mladých dospělých se od roku 1991 do roku 2014 zdvojnásobil a odhaduje se, že do roku 2030 vzroste až o 270 %. Dospělí jedinci narození kolem roku 1990 mají dvojnásobné riziko karcinomu tračnicku a čtyřikrát vyšší riziko karcinomu konečnicku v porovnání s jedinci narozenými kolem roku 1950. Stoupající incidence věkově předčasných KRK vedla v roce 2018 k vydání nových doporučení Americké onkologické společnosti (American Cancer Society; ACS), která doporučuje zahájení screeningu u asymptomatických jedinců již od 45 let věku (26). V roce 2021 se ke snížení věkové hranice pro zahájení screeningu KRK na 45 let v běžné populaci přiklonilo také Americké sdružení specialistů (US Preventive Services Task Force; USPSTF) a Americká gastroenterologická společnost (American college of gastroenterology; ACG) v nových doporučeních (27, 28). Koloskopie a FIT představují nejvýhodnější screeningové testy u jedinců ve věku 45–50 let. Výhodou časného zahájení screeningu KRK je brzký záchyt prekancerózních lézí a snížení incidence a mortality KRK v produktivním věku. Současně je u mladších jedinců nižší výskyt komplikací spojených s koloskopickým vyšetřením ve srovnání s jedinci nad 50 let.

Věk ukončení screeningu kolorektálního karcinomu

Ve světle prodlužujícího se věku patří mezi diskutovanou problematiku screeningových programů stanovení horní věkové hranice

screeningu. Organizovaný screening KRK u seniorů (≥ 75 let) je kontroverzní, jelikož chybí randomizovaná data a výsledky klinických studií (29). Starší jedinci jsou ve vyšším riziku vzniku KRK. Dle Národního registru screeningových koloskopií byl podíl karcinomů nejvyšší u jedinců ve věku 71–80let (6,6–8,3 %). Naproti tomu, vzhledem k tomu, že jedinci ve věku nad 70 let jsou většinou polymorbidní, je nutné brát do úvahy rizika koloskopie a přípravy na koloskopii. Jedná se zejména o proces střevní přípravy, kdy jsou senioři ohroženi zejména minerálovou dysbalancí, ledvinným nebo srdečním selháním. Nezanedbatelným faktorem je také vyšší podíl neadekvátní střevní přípravy, riziko arytmií a útlumu dechového centra během premedikace. USPSTF doporučuje screening KRK u jedinců ve věku 45–75 let a u jedinců ve věku 75–85 let individualizaci screeningu na základě celkového stavu pacienta (28). Základními faktory, které je nutné zvážit před podstoupením seniora do screeningu, jsou předpokládaná střední délka života, komorbidity a schopnost podstoupit léčbu v případě výskytu KRK.

Závěr

Kolorektální karcinom představuje významnou zdravotní zátěž v mnoha vyspělých zemích světa, včetně České republiky. Přestože je incidence tohoto onemocnění vysoká, zejména v ekonomicky rozvinutých zemích, efektivní screeningové programy dokázaly výrazně snížit jak incidenci, tak mortalitu na toto onemocnění. Klíčovou rolí v tomto úspěchu hraje včasná detekce a léčba prekancerózních lézí, což je možné díky efektivním screeningovým metodám, jako jsou imunochemické testy na okultní krvácení do stolice a koloskopie. Vzhledem k narůstající incidenci kolorektálního karcinomu u mladších jedinců a zvyšujícímu se věku populace je zásadní neustále přizpůsobovat screeningové programy aktuálním epidemiologickým trendům. Včasný zahájení screeningu již od 45 let může přispět ke snížení incidence a mortality kolorektálního karcinomu v produktivním věku. Rovněž je důležité individualizovat přístup ke screeningu u starších osob s ohledem na jejich celkový zdravotní stav. Úspěch národního screeningového programu v České republice bude záviset na pokračující spolupráci mezi zdravotnickými profesionály, státními institucemi a širokou veřejností, stejně jako na zvyšování informovanosti o důležitosti screeningu. Zajištění vysoké míry účasti cílové populace na screeningu je klíčové pro další snižování zátěže tímto závažným onemocněním.

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 programovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-08-00424 a grantovými projekty DZRVO-MO1012 a Cooperatio. **Registrace v databázích:** A/N. **Projednání etikou komisí:** A/N.

LITERATURA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2023. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice. 2023. Available from: <https://www.svod.cz>.
- Wild C, Stewart BW, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. International Agency for Research on Cancer. 2014.
- Lopes SR, Martins C, Santos IC, et al. Colorectal cancer screening: A review of current knowledge and progress in research. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(4):1119-1133.
- Segnan N, Patnick J, von Karsa L. *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis – First Edition*. Publications Office of the European Union; 2010. Available from: <https://www.kolorektum.cz/res/file/guidelines/CRC-screening-guidelines-EC-2011-02-03.pdf>.
- Cancer screening statistics. Data from 2022. Eurostat. [cit. 2024-08-15]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_screening_statistics#Colorectal_cancer_screening
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med*. 2014;370:1287-1297.
- Church TR, Wandell M, Lofton-Day C et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014; 63:317–325.

10. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1734-1740.
11. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014; 348: g2467.
12. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(19):1978-1998.
13. European Council. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. 2003. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF>.
14. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer Screening in the European Union (2017). Report of the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening; 2017. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-05/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en_0.pdf.
15. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135(1):82-90.
16. Grega T, Májek O, Ngo O, et al. Současné principy screeningu kolorektálního karcinomu – od oportunního k populačnímu screeningovému programu. *Gastroent Hepatol.* 2016;70(5):383-392.
17. Pokharel R, Lin YS, McFerran E, O'Mahony JF. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Colorectal Cancer Screening in Europe: Have Studies Included Optimal Screening Intensities? *Appl Health Econ Health Policy.* 2023;21(5):701-717.
18. Heisser T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: a model-based critical evaluation. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003194.
19. Zavoral M, Vojtěchová G, Májek O, et al. Population colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(1):7-12.
20. Chloupková R, Ngo O, Suchánek Š, et al. Program kolorektálního screeningu v České republice – hodnocení výkonnosti center za rok 2021. *Gastroent Hepatol.* 2022;76(5):379-385.
21. Ngo O, Bučková B, Suchánek Š, et al. Participation of the Czech population in the Colorectal Cancer Screening Programme – trends and current situation. *Gastroent Hepatol.* 2017;71(5):377-383.
22. Dušek L, Májek O, Blaha M et al. Koncepte populačního screeningu v České republice, metodika a první výsledky adresného zvaní občanů do preventivních onkologických programů. *Klin Onkol.* 2014;27(2):2559-2568.
23. Ngo O, Chloupková R, Ambrožová M et al. Vyhodnocení adresného zvaní českých občanů do screeningových programů. *Cas Lek Cesk.* 2019;158(3-4):147-150.
24. Ministerstvo zdravotnictví ČR – Příkaz ministra č. 14/2023. 2023. Available from: <https://ppo.mzcr.cz/upload/files/zakladni-dokumenty-pm-2023-14-jednaci-rad-a-status-komise-kolorektalni-karcinom-63f9ea06a625a.pdf>.
25. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109.
26. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:250-281.
27. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116:458-479.
28. Patel SG, May FP, Anderson JC, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2021;162(1):285-299.
29. Wilson JAP. Colon Cancer Screening in the Elderly: When Do We Stop? *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2010;121:94-103.





3. kongres diabetologie pro praxi

30. 1. 2025
CENTRAL PARK FLORA
OLOMOUC

MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc
Krapkova 439/34, Olomouc

ODBOBNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

POŘADATEL

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 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**

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



Odborný program

Diabetes a novinky ve farmakoterapii

Odborný garant: prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Diagnostika a léčba postpankreatitického diabetu – Rušavý Z.
- Léčba diabetu u pacientů s onemocněním ledvin – Haluzík M.
- Metabolický syndrom a inkretinová analogia – Karásek D.

Diabetes a neurologické komplikace

Odborný garant: doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

- Prevence cévních mozkových příhod a diabetes mellitus – Šaňák D.
- Diabetes a neurologické komplikace – Ehler E.
- Bolesti hlavy u diabetiků – Polidar P.

Diabetes a těhotenství

Odborný garant: MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.

- Péče o diabetes mellitus v těhotenství – Krejčí H.
- Diabetes z pohledu gynekologa – Šinská A.
- Dlouhodobé následky diabetické fetopatie – Wita M.
- Prekoncepční příprava – zaměřeno na matku – Krystyník O.

Diabetes v kazuistikách

Odborná garantka: doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

- LADA – opomíjená diagnóza u pacientů s DM – Nováková K.
- Opakované ketoacidózy u pacientky s DM 1. typu – Dohnal R.
- Komunikací k lepší kompenzaci diabetu – Grega M.
- **IP** Kombinací antidiabetik k dlouhodobé kompenzaci DM 2. typu – Cibičková Ľ.

IP = interaktivní přednáška/blok

Průběžně aktualizovaný
program a registrace:
www.diabetologiepropraxi.cz



Diagnostika a léčba hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku – Expertní konsenzus českých a slovenských odborníků 2024

Michal Vrablík¹, Claudio Borghi², Hana Rosolová³, Blanka Stibůrková⁴, Ivana Šoóšová⁵, Martin Čaprnda⁶, Ján Števlík⁷, Adriana Ilavská⁸, Peter Jackuliak⁹, Zuzana Zafarová¹⁰

¹Klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

²Oddělení lékařských a chirurgických věd, Boloňská univerzita, Itálie

³II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁴Revmatologický ústav, Praha

⁵Národní ústav srdečních a cévních chorob, a. s., Bratislava

⁶Interní klinika LF UK a FN Bratislava

⁷Kardiologická a interní klinika FN Bratislava

⁸Diabetologické a metabolické centrum, Medispektrum, Bratislava

⁹UNB Bratislava a LF UK Bratislava

¹⁰medical writer, Praha

Panel odborníků z České republiky a Slovenské republiky s přispěním profesora C. Borghi z Boloňské univerzity projednal klinický postup pro vyšetřování a léčbu hyperurikemie (HU) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem. Vzhledem k tomu, že zvýšená hladina kyseliny močové (KM) modifikuje KV riziko, je potřeba ji považovat za významný modifikující faktor KV rizika a identifikovat pacienty, u nichž může její terapeutické snížení zlepšit KV výsledky. Absence selekce vhodných pacientů je zřejmě důvodem dosavadních nejednotných výsledků studií, které hodnotily klinické výsledky antihyperurikemické léčby. Panel odborníků navrhuje léčit HU danou zvýšením aktivity xantinoxidázy (XO), která je spojena se zvýšením KV rizika, nikoliv HU vzniklou v důsledku snížené renální exkrece KM, která není z KV pohledu tak riziková. Pro odlišení navrhuje používat nový index poměru sérové hladiny KM a kreatininu (sKM/sCr), který prokázal korelaci s výskytem KV příhod. Hladinu KM doporučuje za účelem KV prevence vyšetřovat u pacientů se zvýšeným KV rizikem (s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, chronickým onemocněním ledvin, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním) a při hodnotě indexu sKM/sCr > 3,6 zahájit intervenci k cílovým hodnotám KM v séru < 360 μmol/l u mužů a < 300 μmol/l u žen. Intervence spočívá v edukaci pacienta a úpravě životního stylu, optimalizaci léčby dalších KV rizikových faktorů a podávání inhibitoru XO, v 1. linii alopurinolu. Dávku alopurinolu je třeba postupně titrovat v rozmezí obvykle 100–300 mg/den podle dosažení cílové hladiny KM při pravidelných kontrolách 1× za 4–6 týdnů. Po stabilizaci stavu je doporučena pokračující léčba za pravidelného monitorování 1× za 6 měsíců.

Klíčová slova: kyselina močová, hyperurikemie, xantinoxidáza, kardiovaskulární riziko, sKM/sCr, inhibitory xantinoxidázy, alopurinol.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

vrablikm@seznam.cz

Převzato z AtheroRev. 2024;9(2):61-71

Diagnosis and treatment of hyperuricemia in cardiovascular prevention based on its pathophysiological mechanism: An Expert Consensus of Czech and Slovak Specialists, 2024

A panel of experts from the Czech and Slovak Republics, with the contribution of Professor C. Borghi from the University of Bologna, discussed the clinical approach for the investigation and treatment of hyperuricemia (HU) in patients with increased cardiovascular (CV) risk. Since elevated uric acid (UA) modifies CV risk, it should be considered as an important modifier of CV risk and patients in whom its therapeutic reduction may improve CV parameters should be identified. The lack of selection of suitable patients is probably the reason for the inconsistent results of studies evaluating the clinical outcomes of antihyperuricemic therapy to date. The expert panel suggests treating HU due to an increase in xanthine oxidase (XO) activity, which is associated with an increase in CV risk, rather than HU due to decreased renal excretion of UA, which is not as risky from a CV perspective. To differentiate, he proposes to use a new index of the ratio of serum UA to creatinine (sUA/sCr), which has been shown to correlate with the incidence of CV events. For the purpose of CV prevention, it is recommended to investigate UA levels in patients with increased CV risk (hypertension, diabetes, dyslipidemia, chronic kidney disease, accumulation of CV risk factors or CVD) and to initiate intervention to target serum UA levels $< 360 \mu\text{mol/l}$ in men and $< 300 \mu\text{mol/l}$ in women with sUA/sCr index > 3.6 . Intervention consists of patient education and lifestyle modification, optimization of treatment of other CV risk factors and administration of an XO inhibitor, allopurinol in the first line. The dose of allopurinol should be gradually titrated, usually in the range of 100–300 mg/day, according to the achievement of the target level of UA, with regular checks every 4–6 weeks. After stabilization of the condition, continued treatment with regular monitoring every 6 months is recommended.

Key words: uric acid, hyperuricemia, xanthine oxidase, cardiovascular risk, sUA/sCr index, xanthine oxidase inhibitors, allopurinol.

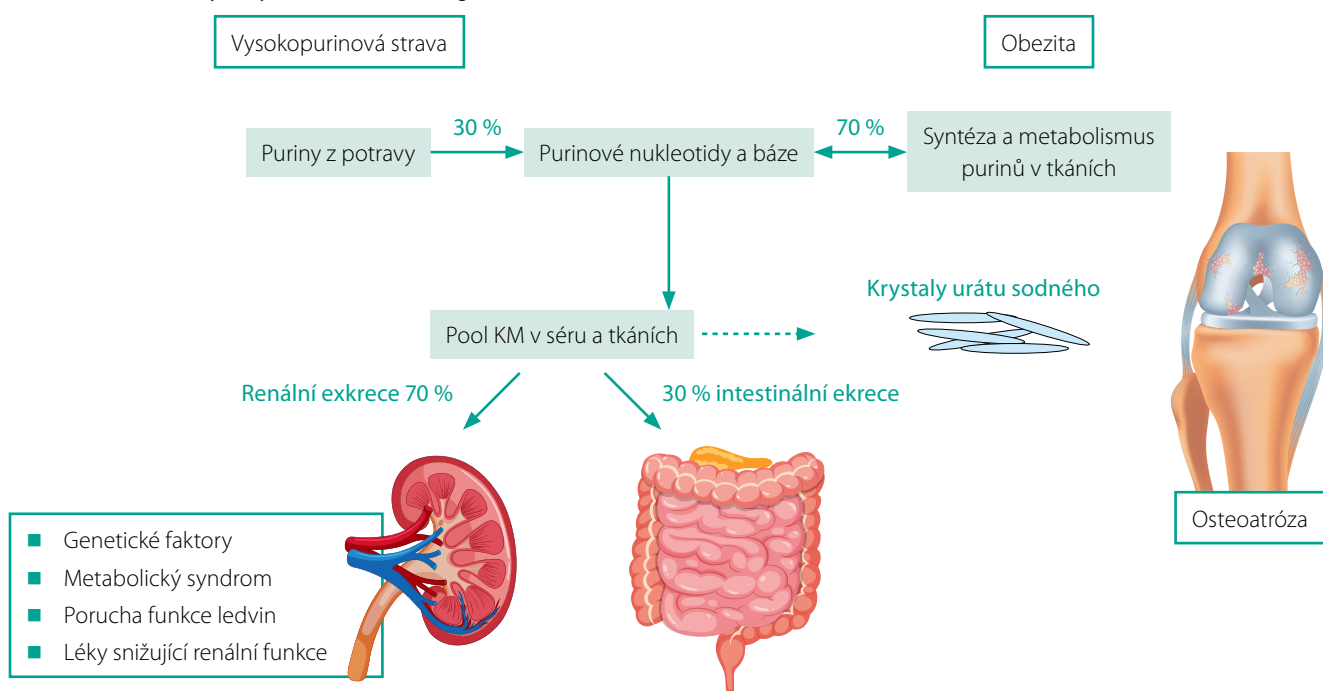
Metabolismus kyseliny močové

Kyselina močová (2,6,8-trihydroxypurin) je u lidí a vyšších primátů konečným produktem degradace purinů (Obr. 1) (1). U ostatních živočichů je kyselina močová (KM) dále metabolizována urát oxidázou (EC 1. 7. 3.3) na 5-hydroxyizourát, který je degradován v závislosti na druhu organismu na allantoin, ureu nebo amoniak. U hominidů je tento enzym plně deficientní z důvodu kumulace genetických

variant vedoucích ke ztrátě funkce, které postupně vznikly v průběhu miocénu.

Kyselina močová je u člověka efektivně renálně reabsorbována (glomerulární filtrace, reabsorpce, sekrece, postsekreční reabsorpce). Sérová hladina kyseliny močové vykazuje intra- i extrapersonální variabilitu, a její hladina je významně ovlivňována věkem a pohlavím. Vylučování KM je ze dvou třetin zajišťováno ledvinami, třetinou gastrointestinálním

Obr. 1. Metabolismus kyseliny močové v lidském organismu (1)



Legenda obrázku: Dietní příjem purinů a metabolický obrát orgánů a tkání je zdrojem purinových bází, které jsou transformovány na kyselinu močovou. Ta je následně eliminována z organismu močí, přibližně jedna třetina denního obrátu (který představuje asi 1000 mg) je odstraněna intestinální exkrecí. Všechny tyto procesy podléhají genetické regulaci a jsou značně závislé na faktorech zevního prostředí (především příjmu purinů v dietě). Nabytek kyseliny močové se může ve formě krystalů urátu sodného ukládat v kloubech a měkkých tkání, u disponovaných jedinců vede tato depozice k zánětlivé reakci s rozvojem dny.

traktem. Clearance KM v ledvinách je obvykle stálá, přibližně 90 % je v proximálních tubulech reabsorbováno, 10 % je vyloučeno močí. Výsledkem je více než desetinásobné zvýšení hladiny KM v séru u člověka oproti jiným savcům. Sérová hladina KM má významný koeficient heritability, denní produkce a vylučování KM činí přibližně 1 000 mg a u dospělého jedince je za běžných podmínek relativně konstantní.

KM je považována za jeden z významných antioxidantů v biologických tekutinách a vzhledem k její vysoké koncentraci je majoritním nízkomolekulárním antioxidantem v séru. Reaguje bez enzymové katalýzy s volnými radikály za vzniku allantoinu a dalších látek. Během intenzivní aerobní fyzické zátěže, kdy stoupá produkce aktivních forem kyslíku, byl zaznamenán pokles koncentrace KM v organismu a zároveň zvýšení koncentrace allantoinu ve svalech. Při fyzické zátěži u zdravých jedinců dochází ke krátkodobému zvýšení hladiny KM v séru, což má za následek nárůst jeho antioxidační kapacity.

Primární chronická dysurikemie vzniká nerovnováhou mezi endogenní produkcí a exkrecí kyseliny močové. Sérová koncentrace KM je komplexním fenotypem, do kterého se promítá kombinace vnějších vlivů a heterogenního genetického pozadí včetně genových interakcí. V diagnostickém algoritmu je třeba vzít v úvahu také sekundární dysurikemii, která může vzniknout z široké řady příčin – např. hladověním, nadměrným přísunem purinů, farmakoterapeutickým ovlivněním, renálními postiženími, zvýšeným rozpadem buněk (pneumonie, hemolytická anemie, psoriáza, polycytemie, leukemie aj.) (2).

Hladinu KM ovlivňují i některé léky. Zvyšuje ji nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (ASA), tikagrelor, β -blokátory a diuretika, snižují ji naopak vysoké dávky ASA, fenofibrát, atorvastatin a SGLT2 inhibitory (Tab. 1) (3–5).

Kyselina močová je nejen odpadním metabolitem purinů, ale má i své příznivé účinky. V cirkulaci působí jako antioxidant a chrání před ischemickým poškozením mozku a myokardu. Příliš nízká hladina KM může tedy také působit nepříznivě. Za určitých okolností může působit i prooxidativně – v rozpustné formě (v intracelulárním prostředí) aktivuje řadu cytokinů a vede k zánětlivé odpovědi, navozuje proliferaci hladkých svalů a může působit proteaterogenně (6).

Rizika hyperurikemie

Data z klinických studií o nepříznivém dopadu HU lze bťížně interpretovat pro heterogenitu sledovaných populací a další odlišnosti znemožňující přímé srovnání. Studie NHANES III (2007–2008) prokázala souvislost HU s řadou chorob. Zhruba 74 % jedinců s HU mělo hypertenzi, 71 % chronické onemocnění ledvin (CKD) stupně ≥ 2 , 53 % obezitu, 26 % diabetes, 14 % mělo v anamnéze infarkt myokardu (IM), 11 % srdeční selhání a 10 % cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo tranzientní ischemickou ataku (TIA). Prevalence těchto chorob přitom stoupala s hladinou KM v séru (Obr. 2) (7). Ukazuje se, že HU může být také zprostředkovatelem vysokého kardiovaskulárního rizika. Studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) zahrnující 4 725 jedinců sledovaných po dobu 20 let ukázala zvyšující se riziko vzniku hypertenze se stoupající urikemií (8). Další důkazy o nepříznivém vlivu HU na cévní systém zahrnují její souvislost s dysfunkcí endotelu (9), s remodelací/hypertrofií levé komory (10), s arteriální tuhostí (10), s navozením proliferace hladké svaloviny a se snížením tvorby NO endotelem (11, 12). Ukázalo se také, že hladina KM významně zpřesňuje odhad KV rizika podle modelu PCE (Pooled Cohort EqKMtions) a SCORE2 (Systematic COronary Risk EvalKMtion 2). Hladina KM byla v této studii

Tab. 1. Léky ovlivňující sérovou hladinu KM (3)

Třída léků	Lék	Mechanismus ovlivnění hladiny KM
Léky snižující sérovou hladinu KM		
antihypertenziva	losartan	zvyšuje vylučování KM močí cestou inhibice URAT1
	blokátory Ca kanálů: amlodipin, nitrendipin, verapamil s prodlouženým uvolňováním	různý
hypolipidemika	statiny: pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	neznámý
	fenofibrát	zvyšuje vylučování KM
modulátory metabolismu	SGLT2 inhibitory	zvyšují vylučování podporou glykosurie
NSAID	vysoká dávka ASA	bifázický efekt na tubulární reabsorpci KM
pohlavní hormony	estrogen	snižuje reabsorpci KM
Léky zvyšující sérovou hladinu KM		
diuretika	kličková diuretika: torsemid	snižují sekreci inhibicí MRP4, zvyšují vychytávání cestou URAT1
jiná antihypertenziva	thazidová diuretika: hydrochlorthiazid, chlorthalidon, bendroflumethiazid	snižují sekreci inhibicí MRP4
	β -blokátory: atenolol, metoprolol, propranolol	zvyšují reabsorpci cestou OAT4
antituberkulotika	pyrazinamid	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1
	ethambutol	snižuje renální clearance KM
NSAID	nízká dávka ASA	bifázický efekt na reabsorpci KM
imunosupresiva	cyklosporin, takrolimus	snižuje clearance KM
modulátory metabolismu	inzulin	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1 nebo Na-dependentního aniontového kotransportéru v proximálním tubulu
pohlavní hormony	testosteron	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1

ASA = kyselina acetylsalicylová, KM = kyselina močová, MRP4 = multidrug resistant protein, NSAID = nesteroidní antirevmatika, OAT4 = organický aniontový transportér 4, SGLT2 = sodíko-glukózový kotransportér 2, URAT1 = urátový transportér 1

Obr. 2. Zvýšená koncentrace KM v séru a KV mortalita (7)

nezávislým a významným prediktorem výskytu složeného parametru zahrnujícího úmrtí, akutní koronární syndrom nebo CMP v průběhu 6 let sledování (13).

Dosavadní léčba hyperurikemie

Konsenzuální doporučení pro diagnostiku a léčbu HU z roku 2018 (3) rozděluje management HU do pěti kroků. Dle tohoto konsenzu je v souladu se společným doporučením Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/EHS) prvním krokem záchyt HU a indikace léčby v případě výskytu ≥ 2 komorbidit zahrnujících hypertenzi, diabetes, dyslipidemii, CMP, IM a CKD. Za optimální cílovou hladinu KM je považována hodnota $< 360 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $< 300 \mu\text{mol/l}$ u žen. Ve 2. kroku je podle konsenzu z roku 2018 (3) třeba pokud možno vysadit léky, které urikemii zvyšují (např. diuretika). Třetím krokem je edukace pacienta o rizicích HU a úpravě životního stylu vedoucí k jejímu snížení (omezení konzumace alkoholu, vnitřností, mořských plodů a fruktózy [slazené nápoje, pivo], naopak zvýšení příjmu vitamínu C, mléčných výrobků, kávy, zvýšení pohybové aktivity, nekuřáctví a dodržování farmakoterapie). Jako čtvrtý krok se zařazuje farmakoterapie alopurinolem s postupnou titrací dávky k dosažení cílové hladiny KM. Alopurinol je purinový inhibitor terminálního stupně purinové degradace, který se jako strukturální analog váže na enzym xantinoxidázu/dehydrogenázu. Následně je alopurinol hydroxylován na alloxantin a pevně navázan na redukovanou formu enzymu čímž dochází k ireverzibilní inhibici. Snížená odpověď na terapii alopurinolem se vyskytuje poměrně často a může mít více příčin: sníženou konverzi alopurinolu na aktivní metabolit oxypurinol a jeho sníženou renální exkreci, abnormality ve struktuře anebo aktivitě xantinoxidázy/dehydrogenázy a aldehyd oxidázy či lékové interakce. Nedostatečná léčebná odpověď při podávání alopurinolu je definována jako nedosažení hladiny urikemie $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ při denní dávce $\geq 300 \text{ mg}$ alopurinolu a současné prokázané spolupráci pacienta (nález oxypurinolu v plazmě anebo moči). Nedostatečná léčebná odpověď na alopurinol je vzácně asociována s variantami genu ABCG2. Další možností je přidání urikosurika benzbromaronu a dalších léků (selektivní inhibitory transportéru URAT 1), tyto možnosti jsou rezervované specializovaným pracovištím. V pátém kroku je třeba po dosažení cílové hladiny KM pokračovat v léčbě a kontrolovat urikemii 2x ročně. Další možností léčby je febuxostat, nepurinový inhibitor XO. V ČR je hrazen u pacientů, u nichž je alopurinol kontraindikován nebo intolerován, nebo u pacientů, u nichž není maximální

tolerovanou dávkou alopurinolu dosaženo hodnoty kyseliny močové $\leq 360 \mu\text{mol/l}$. S výhodou je jeho použití u pacientů s CKD z důvodů duální eliminace (jaterní a ledvinné) ve srovnání s alopuriolem (jen ledvinné vylučování).

Důkazy o klinickém přínosu snižování hyperurikemie

Lékem první volby u HU je alopurinol, jehož efekt na pokles hladiny KM byl doložen v řadě studií. Komě toho bylo zjištěno, že podávání alopurinolu vede u 30 mladých štíhlých jedinců ve věku 11–18 let (60 % chlapců) s nově diagnostikovanou dosud neléčenou hypertenzí a vstupní sérovou hladinou KM $\geq 357 \mu\text{mol/l}$ k významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem: průměrná změna 24hod ABPM $-6,3/-4,6 \text{ mm Hg}$ s alopurinolem vs. $-0,8/0,3 \text{ mm Hg}$ s placebem ($p = 0,001$ pro STK a $p = 0,004$ pro DTK) (14). Metaanalýza 10 studií s celkovým počtem 738 účastníků, ve věku 15–72 let, které hodnotily vliv alopurinolu na krevní tlak, ukázala významný efekt v porovnání s kontrolní skupinou od dávky 300 mg/den (pokles průměrně o $3,3/1,3 \text{ mm Hg}$, $p = 0,001$ pro STK a $p = 0,03$ pro DTK) (15). Do 5 studií v této metaanalýze byli zařazeni pacienti s HU ($> 357 \mu\text{mol/l}$ nebo $> 452 \mu\text{mol/l}$), ve zbývajících pěti studiích se průměrná vstupní hladina KM pohybovala mezi 297 a 452 $\mu\text{mol/l}$ (15).

Důležitý je efekt alopurinolu na klinické parametry. U 369 dospělých pacientů bez dny (průměrný věk 62 let, 62 % mužů, průměrná vstupní hladina KM $490 \pm 110 \mu\text{mol/l}$) s CKD stadia 3/4 s vysokým rizikem progresu (poměr albumin:kreatinin v moči ≥ 265 nebo pokles eGFR $\geq 3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ za poslední rok) ale nevedla léčba alopurinolem ke zpomalení poklesu eGFR během 2 let v porovnání s placebem: průměrný pokles o $3,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a o $3,23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, ($p = 0,85$) (16). U 530 pacientů s diabetem 1. typu, diabetickým onemocněním ledvin (s eGFR $40-99,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a vstupní hladinou KM $> 267 \mu\text{mol/l}$ (průměrný věk 51 let, 64 % mužů) neovlivnilo podávání alopurinolu změnu eGFR v průběhu 3 let v porovnání s placebem (průměrný pokles GFR za rok byl $3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a $2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, což je statisticky nevýznamný rozdíl) (17). Jediná placebem kontrolovaná studie s alopurinolem, která hodnotila KV parametry, byla ALL-HEART (18). Zařadila 5 937 jedinců starších 60 let (průměrný věk 72 let, 75,5 % mužů) bez dny (průměrná vstupní hladina KM $350 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s alopurinolem a $340 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s obvyklou péčí) s ischemickou chorobou srdeční (IHS). Léčba alopurinolem ale v této studii nevedla v porovnání s obvyklou péčí ke snížení výskytu složeného parametru zahrnujícího nefatální IM, nefatální CMP a úmrtí z KV příčin (11,0 % vs. 11,3 %, tj. 2,47 vs. 2,37 příhod/100 paciento-roků, HR = 1,04, 95% CI 0,89–1,21, $p = 0,65$). Alopurinol nesnížil riziko žádné ze složek tohoto sledovaného parametru: u nefatálního IM HR 0,97, 95% CI 0,78–1,21, $p = 0,81$, u nefatální CMP HR = 1,20, 95% CI 0,89–1,60, $p = 0,23$, u KV mortality HR = 1,10, 95% CI 0,85–1,43, $p = 0,48$ (18). Studie ale měly řadu limitací, jako je malá velikost vzorku, nevhodná zařazovací kritéria, nebo doba nasazení alopurinolu, které mohly nepříznivým způsobem ovlivnit pozorovaný efekt alopurinolu.

Souvislost hyperurikemie s kardiovaskulárním rizikem

Již dlouho je zřejmá souvislost HU s KV rizikem (Obr. 3) (19). EHS zařadila již v roce 2018 ve svých doporučeních hladinu KM mezi KV rizikové faktory, které je třeba zohlednit při stratifikaci KV rizika (20, 21).

HU má řadu nepříznivých dopadů. Patří mezi ně ovlivnění metabolismu glukózy cestou snížení produkce a vyplavování inzulínu a inzulínové rezistence, účinky na endotel, kde snižuje tvorbu NO a vychytávání argininu, na tukovou tkáň v podobě zvýšené oxidace mastných kyselin a zvýšení lipogeneze v játrech, podpora vzniku hypertenze cestou zvýšení hladiny reninu a aktivace systému renin-aldosteron a také protrombogenní účinky, jako je zvýšení adhezivity a agregability trombocytů, produkce endotelinu, tromboxanu, IL-1 β , IL-6, TNF- α a CRP (22). Stimulací tvorby zánětlivých a protizánětlivých (IL-37, IL-40) interleukinů ovlivňuje HU zánět.

Riziková hladina kyseliny močové

V posledních letech byl dopad HU rozsáhlým způsobem zkoumán a bylo zjištěno nejen zvýšení celkové i KV mortality, ale také incidence IM, CMP a srdečního selhání. Metaanalýza studií zahrnující přes milion pacientů ukázala, že HU je spojena s významně vyšší KV mortalitou (23). Hranice sérové hladiny KM, od které je zvýšená celková i KV mortalita, leží podle této práce zřejmě mezi 280 a 330 $\mu\text{mol/l}$ (4,7 a 5,6 mg/dl) (24). Rotterdam study doložila narůstající výskyt ICHS, IM a všech CMP se stoupajícím kvintilem urikemie (25).

Zdá se, že zánět cévních stěn, který podporuje rozvoj aterosklerózy, navozuje již nižší hladina KM, než při které dochází k tvorbě a ukládání krystalů, a která byla doposud uváděna jako hranice hyperurikemie (> 420 $\mu\text{mol/l}$ [7 mg/dl] u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ [6 mg] u žen) (3). Je proto třeba stanovit prahovou hodnotu urikemie spojenou se zvýšeným KV rizikem, která by umožnila identifikovat jedince, u nichž je potřebné

hladinu KM terapeuticky snižovat. Je přitom třeba mít na paměti, že riziková je i příliš nízká hladina KM. Křivka závislosti výskytu KV chorob (ICHS, IM, CMP) a KV mortality na sérové hladině KM vykazuje tvar písmena J. Čínská studie, která zařadila 25 284 osob (průměrného věku 48 let \pm 13 let, 63 % mužů) bez KV onemocnění a dalších KV rizikových faktorů se vstupní sérovou hladinou KM 180–359 $\mu\text{mol/l}$ (průměr 264 $\mu\text{mol/l}$), ukázala stoupající riziko KV onemocnění s narůstající HU. V porovnání s účastníky se vstupní hladinou KM 18–239 $\mu\text{mol/l}$ měli účastníci s hladinou KM 300–359 $\mu\text{mol/l}$ o 28 % vyšší riziko KV onemocnění (HR 1,28, 95% CI 1,08–1,52) (26). Současně platí, že urikemie v čase kolísá a jediná naměřená hodnota není relevantní. Pro rozvoj KV rizika je důležitá kumulativní doba expozice vysoké hladině KM, podobně jako je tomu např. u LDL cholesterolu. Bylo zjištěno, že kumulativní hladina KM souvisí s celkovou mortalitou a rizikem IM (27) a CMP (28).

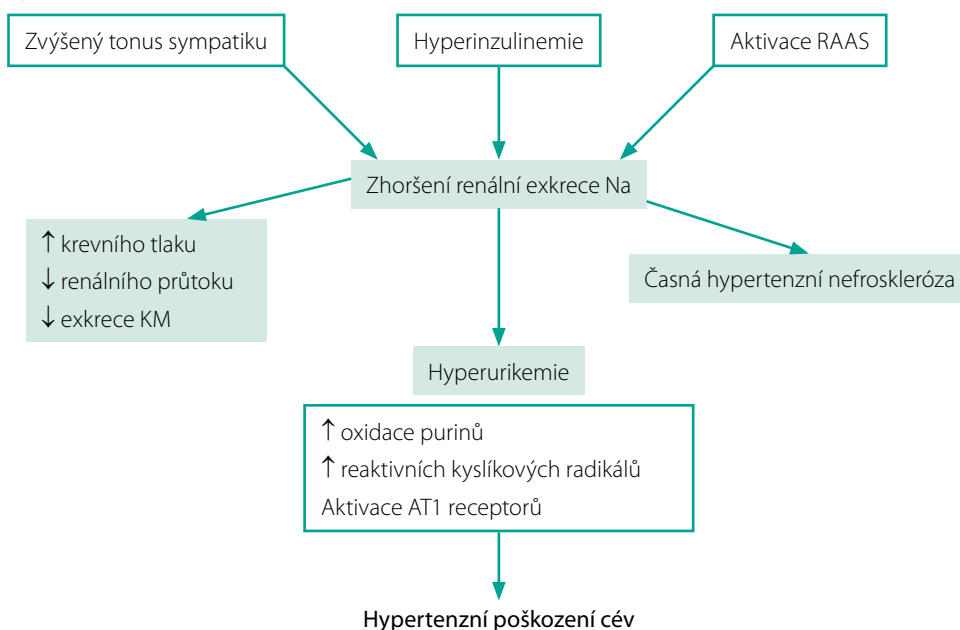
Vliv hyperurikemie na kardiovaskulární riziko

Systematický přehled a metaanalýza prospektivních kohortových studií prokázaly souvislost HU s diabetem 2. typu (29). V souladu s tím je i doložená souvislost mezi rostoucím kvantilem urikemie a zvyšující se inzulínovou rezistencí (30). Navíc u pacientů s diabetem souvisí hyperurikemie se zvýšenou KV i celkovou mortalitou (31). Zohlednění hladiny KM významně zpřesňuje odhad rizika vzniku KV onemocnění, IM i CMP pomocí Framinghamského skóre. Nedávná práce hodnotila, zda je hladina KM prediktorem KV rizika u pacientů s chronickou ICHS i při léčbě inhibitory IL-1 β kanakinumabem, který prokazatelně snižuje výskyt KV příhod i riziko dny. Výsledky ukázaly, že HU je spojena se zvýšeným KV rizikem u těchto pacientů i při agresivní farmakoterapii (32).

Hyperurikemie jako kardiovaskulární rizikový faktor

Hyperurikemie je zařazena mezi KV rizikové faktory v řadě doporučení. ESH ve svých doporučeních z roku 2023 uvádí, že HU a dna zvyšují KV

Obr. 3. Souvislost hyperurikemie s KV rizikem (19)



Renální funkce ovlivňuje řada patofyziologických mechanismů (zvýšení sympatického tonu, hyperinzulinemie, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron). Mění se průtok krve ledvinou, snižuje se exkrece Na, zvyšuje se krevní tlak, rozvíjí se histologické změny ledvinového parenchymu. Současně klesá exkrece KM a vzniká HU. Ta podporuje oxidační stres, aktivaci receptorů pro angiotenzin typu 1 (AT1), stoupá krevní tlak a rozvíjí se hypertenzní poškození cév a myokardu.

riziko a riziko vzniku hypertenze (33). Stejný údaj lze nalézt ve společných doporučeních ESH/ESC z roku 2018 (34). Mezinárodní společnost pro hypertenzi (IHS) popisuje ve svých doporučeních z roku 2020 HU jako další rizikový faktor KV příhod a hypertenze (35). Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) z roku 2022 navrhuje dosáhnout urikemie < 360 $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) z důvodu potenciálního snížení rizika KV příhod a KV mortality (36).

Dopad hyperurikemie na renální funkce

Zvýšená hladina KM působí na ledviny nepříznivě několika mechanismy. Kromě tvorby močových kamenů jde o zvýšení glomerulárního tlaku, oxidativní stres a aterosklerotické cévní poškození. Přibývá důkazů o přímém kauzálním vztahu mezi urikemií a rozvojem CKD (37). Souvislost mezi incidencí CKD a zvýšenou hladinou KM doložila rozsáhlá metaanalýza (38). Bylo zjištěno, že HU nejen zvyšuje riziko CKD, ale koreluje také s jeho závažností (39). Přítomnost HU navíc zvyšuje KV i celkovou mortalitu pacientů s CKD nezávisle na hodnotě eGFR (40).

Patofyziologický mechanismus propojující metabolismus kyseliny močové s kardiovaskulárními chorobami – 3 fenotypy pacientů s hyperurikemií

Existuje dostatek důkazů, že chronická HU je nezávislým rizikovým faktorem hypertenze, metabolického syndromu, CKD a KV onemocnění. Není ale dosud jasné, zda její farmakoterapeutické snižování může zlepšit klinické výsledky. Nejednotné výsledky studií s antihyperurikemickou terapií je možné vysvětlit existencí různých fenotypů pacientů s HU. Uplatňují se heterogenní patofyziologické mechanismy. Je třeba si uvědomit, že křivka souvislosti mezi aktivitou XO a klinickými výsledky má nejspíše tvar písmene J, kdy jak příliš nízká, tak příliš vysoká aktivita je spojena se zvýšeným rizikem KV příhod. Proto u pacientů s HU bez zvýšení aktivity XO není podávání inhibitorů XO přínosné a může mít dokonce potenciálně škodlivé účinky.

1. Pacienti s dnou

Vztah mezi dnou a zvýšeným rizikem KV onemocnění je epidemiologicky doložen (41). Patofyziologické souvislosti nejsou zcela objasněny, roli hraje ukládání krystalů KM do cévní stěny a vznik zánětu.

Cílem léčby včetně prevence KV onemocnění u těchto jedinců by mělo být rozpuštění krystalů KM a prevence tvorby krystalů nových (42), což odpovídá cílové hodnotě sérové hladiny KM < 300 $\mu\text{mol/l}$ u tofózní dny. Snížení tvorby krystalů KM v kloubech a měkkých tkáních snižuje zánětlivou odpověď, minimalizuje výskyt dnavých záchvatů a přispívá ke zlepšení kvality života pacientů. Tito nemocní pak nejsou limitováni ve fyzické aktivitě, což má příznivý vliv na snížení KV rizika.

V současnosti se doporučení pro pacienty s dnou začínají částečně rozšiřovat i na pacienty s asymptomatickou hyperurikemií. Dle Americké revmatologické společnosti (ACR) by u asymptomatické HU mělo být provedeno zobrazovací vyšetření a pokud se ukáží depozita KM, měla by být nabídnuta antihyperurikemická terapie. Ultrasonografické vyšetření však nerozliší urátové krystaly od jiných depozit (např. kalciumpyrofosfátu), k tomu je potřebné použít CT s duální energií záření

(DECT), které je k dispozici na řadě českých pracovišť (např. VFN Praha, Nemocnice Na Homolce, Praha).

2. Pacienti s asymptomatickou HU na základě zvýšené produkce kyseliny močové

XO má vlastnosti podporující rozvoj KV a metabolických chorob. V naší populaci se vyskytuje v řadě alelických variant s rozdílnou enzymatickou aktivitou. Její aktivita navozuje tvorbu kyslíkových radikálů a prozánětlivou a protrombotickou odpověď endotelu. Mezi účinky XO patří modulace vrozené imunity, aktivace endotelu, vliv na tonus cév, krevní tlak, ukládání tělesného tuku a vyplavování NO. Zvýšená aktivita cirkulující XO je spojena s hypertenzí (43), nadváhou a obezitou (44), CKD (45), KV chorobami (46), dyslipidemií a diabetem (47). Roli XO v rozvoji aterosklerózy dále podporuje silný prediktivní efekt sérové hladiny KM u žen i přes urikosurický efekt estrogenů.

Léčba těchto pacientů by měla spočívat v potlačení aktivity XO.

3. Pacienti s asymptomatickou hyperurikemií na základě snížení exkrece kyseliny močové

Třetím fenotypem jsou jedinci s HU danou sníženou renální exkrecí KM. Majoritní patofyziologický mechanismus v tomto případě je redukce exkrece KM na základě snížení funkce hlavního urátového transportéru/sekretoru ABCG2 (mezi více než 50 alelickými variantami se v naší populaci nejčastěji vyskytuje varianta snižující funkci o 25 % s frekvencí 10 %). V současnosti je to jediný lokus signifikantně a silně asociovaný s nástupem HU, dnovou progresí, i absencí odpovědi na léčbu první linie alopurinolem.

I u těchto jedinců může hyperurikemie zvyšovat KV riziko cestou prooxidačních vlastností KM, které se projevují v určitých podmínkách. KV riziko není ale tak vysoké jako u HU dané zvýšenou aktivitou XO.

Nový index pro odlišení fenotypů hyperurikemie

Hlavním určujícím faktorem KV rizika u jedinců s HU je tedy XO. KV riziko spojené se asymptomatickou HU v důsledku snížení exkrece je pravděpodobně méně významné než u osob se zvýšením produkce KM. XO proto představuje významný terapeutický cíl v prevenci KV rizika jedinců s HU (42). Aby bylo možné tuto strategii bezpečně uplatnit, je třeba identifikovat jedince s HU se zvýšenou aktivitou XO. Tvoří většinu pacientů s HU a v KV prevenci u nich lze využít inhibitory XO, zejm. alopurinol (48). Možnou cestou je stanovení aktivity XO, což je náročné vyšetření prováděné ve specializovaných metabolických laboratořích. Proto je pro klinickou praxi potřebný jednodušší marker. Pro vyhledání pacientů s HU z důvodu snížené renální exkrece lze použít nový index – poměr sérové hladiny KM a kreatininu (sKM/sCr). Studie URRAH (49) potvrdila relevantnost tohoto indexu, když prokázala významně stoupající riziko KV příhod se zvyšujícím se kvintilem sKM/sCr po úpravě na věk, pohlaví, BMI, konzumaci alkoholu, krevní tlak, hladinu LDL cholesterolu a přítomnost diabetu (50). Do této studie bylo zařazeno 20 724 účastníků průměrného věku 57 ± 15 let, (49 % mužů) se vstupní hladinou KM 300 ± 83 $\mu\text{mol/l}$. U mužů i žen byla jako nezávislý KV rizikový faktor zjištěna hodnota sKMmg/dl / sCrmg/dl > 5,35

(49). HR pro sKMMg/dl / sCrmg/dl > 5,35 byl 1,159 (95% CI 1,092–1,131, $p < 0,03$) u všech pacientů, 1,161 (95% CI 1,021–1,335, $p < 0,02$) u mužů a 1,444 (95% CI 1,012–1,113, $p < 0,03$) u žen (49). Bylo rovněž zjištěno, že nízká eGFR je u pacientů s HU spojena s nižší celkovou mortalitou, což podporuje tvrzení, že HU daná sníženou renální exkrecí je méně riziková (50). U jedinců ve věku 52–76 let byl při porovnání skupiny s hladinou KM $\leq 410 \mu\text{mol/l}$ a eGFR > 67 ml/min HR pro celkovou mortalitu 1,53 (95% CI 1,26–1,84) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a sníženou renální funkcí (eGFR $\leq 67 \text{ ml/min}$) a 1,26 (95% CI 1,02–1,55) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a normální renální funkcí (eGFR of > 67 ml/min) (50). Pro KV prevenci je tedy HU dobrým biomarkerem, potřebujeme ale další biomarker, podle kterého by bylo možné určit, u kterých pacientů je vhodné zahájit antihyperurikemickou léčbu.

Studie vlivu antihyperurikemické léčby na KV riziko u neselektované populace

Dánská studie z roku 2016 ukázala významné snížení incidence KV onemocnění u neselektované populace s HU (> 360 $\mu\text{mol/l}$) během 17 let léčby alopurinolem (relativní riziko [RR] = 0,89, 95% CI 0,81–0,97) (51). Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s inhibitory XO zahrnující přes 10 684 pacientů prokázala významné snížení výskytu jakýchkoliv KV příhod a závažných KV příhod, nikoliv velkých KV příhod (MACE) v porovnání s placebem nebo absencí intervence (52). V další metaanalýze bylo doloženo snížení průměrného systolického tlaku krve při léčbě inhibitory XO. Snížení rizika KV příhod bylo ale zjištěno pouze pacientů s preexistujícím KV onemocněním, při analýze všech studií bylo snížení tohoto rizika nevýznamné (53). V metaanalýze studií s pacienty s CKD bylo při podávání antihyperurikemické léčby zjištěno významné snížení rizika selhání ledvin, snížení rizika KV příhod, ale nikoliv celkové mortality.

Zdá se tedy, že antihyperurikemická léčba není přínosem pro všechny pacienty s asymptomatickou HU (54). Dosavadní studie přitom hodnotily tuto léčbu u neselektované populace, což může být důvodem jejich nejednotných výsledků. Navíc lze v jejich designu nalézt řadu nedostatků.

Již uvedená studie ALL-HEART (18) neprokázala významný přínos přidání alopurinolu k běžné léčbě u pacientů s ICHS z hlediska výskytu CMP, IM, KV a celkové mortality. Jak již bylo uvedeno, vstupní hladina KM v zařazené populaci byla 350 $\mu\text{mol/l}$, což znamená, že pouze polovina pacientů měla HU. Průměrná délka trvání ICHS byla u těchto nemocných 10 let, jde tedy o populaci, u níž by mortalitu již nesnížilo ani nasazení β -blokátorů. Navíc mohlo podávání alopurinolu u části populace bez zvýšení aktivity XO vést k nepříznivému poklesu aktivity tohoto enzymu, poklesu NO a zhoršení ICHS. To mohlo neutralizovat příznivý vliv alopurinolu u pacientů s HU a zvýšenou aktivitou XO. Výsledky ovlivnil i fakt, že u 55 % pacientů byl alopurinol během sledování trvale vysazen. Cílem studie navíc nebylo zhodnotit léčbu HU, ale posoudit, zda léčba alopurinolem zlepšuje KV výsledky u pacientů s ICHS. Také obě výše uvedené studie s alopurinolem, které neprokázaly jeho významný přínos na renální funkci, a to u pacientů s diabetem 1. typu (16) a u pacientů s CKD, (15) mají ve svém designu řadu limitací. Byli např. vyřazeni pacienti s dnou, a ne všichni zařazení měli HU. Nelze

přítom očekávat účinek antihyperurikemické léčby u pacientů bez HU. Zařazení pacienti s CKD měli navíc pokročilé stadium onemocnění (stadia 3–4), kdy je již těžké dosáhnout zlepšení renálních funkcí. Pokud se týká studie u diabetiků 1. typu, progresse diabetického onemocnění ledvin není závislá na hladině KM, ale je dána jinými mechanismy. Efekt alopurinolu nebylo navíc možné prokázat pro malý pokles eGFR (ze statistických důvodů při malém počtu pacientů).

Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikémie v KV prevenci

1. krok – Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr

Vzhledem k tomu, že HU dosud není z hlediska prahové hodnoty pro zvýšené riziko KV onemocnění definována, je třeba stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci. Podle současných standardů je za horní hranici normy považována hladina KM > 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen a dětí do 15 let. Tato hranice, která odpovídá hladině, při níž se začínají vytvářet krystaly KM, je pro účely KV prevence příliš vysoká. Česká studie post-MONICA ukázala u žen se zvýšeným skóre KV rizika (SCORE) 4x vyšší KV mortalitu při hladině KM > 301 $\mu\text{mol/l}$. U žen je incidence HU nižší, je ale dána v naprosté většině případů zvýšením aktivity XO, protože estrogény podporují renální exkreci KM. Jako vhodné se tedy jeví stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci u žen < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl). U mužů se panel odborníků shodl na cílové hladině KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ (< 6 mg/dl). Cílová hadina < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl) by měla být vhodná také u pacientů se zvýšeným KV rizikem, tj. při přítomnosti nejméně 2 z následujících onemocnění: hypertenze, diabetes, dyslipidemie, nedávná CMP, IM nebo CKD.

Stanovení hladiny KM není součástí doporučení pro KV prevenci. Expertní konsenzus ho doporučuje u jedinců s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním. Na základě výše uvedených důkazů je u pacientů s HU třeba stanovit také sérovou hladinu kreatininu a vypočítat index sKM/sCr. Index není vhodný pro jedince bez HU, protože u nich může být jeho hodnota zvýšena z důvodu nízké sérové hladiny kreatininu. Zvýšené KV riziko bylo ve studii URRAH prokázáno při hodnotě sKMMg/dl/sCrmg/dl $\geq 5,35$ (při použití jednotky mg/dl pro sérový kreatinin i KM), což po přepočtu na jednotky $\mu\text{mol/l}$ pro sérový kreatinin a KM používané v ČR a SR činí sKM $\mu\text{mol/l}$ /sCr $\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$ (46). Index sKM/sCR pomůže posoudit, jak jsou ledviny schopny vylučovat KM, a rozhodnout o léčbě s vědomím, že HU z renálních příčin je z KV pohledu méně riziková. Hladinu KM je třeba vyšetřovat pravidelně a léčbu zahájit v případě potřeby co nejdříve i u relativně mladých jedinců, u nichž můžeme počítat s dlouhodobou expozicí HU a kumulací jejich nežádoucích účinků.

2. krok – Optimalizace stávající medikace

U pacientů s HU je doporučeno posoudit podávání medikace, která ovlivňuje hladinu KM. Pozornost je třeba věnovat podávání diuretik (které ovlivňují renální přenašeče KM), nízké dávce ASA (která usnadňuje reabsorpci KM), niacinu (který snižuje renální exkreci KM), cyklosporinu

(který zvyšuje renální reabsorpci KM a snižuje glomerulární filtraci), takrolimu (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), levodopě (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), antituberkulotikům ethambutolu a pyrazinamidu (které snižují renální vylučování KM) a cytotoxické chemoterapii (která navozuje masivní rozpad buněk). Je třeba si ale uvědomit, že většina těchto léků zvyšuje hladinu KM a riziko dny, ale nezvyšuje KV riziko, protože nedochází ke zvýšení aktivity XO (HU není dána zvýšením aktivity XO).

V případě HU se zvýšenou aktivitou XO je v KV prevenci třeba optimalizovat léčbu komorbidit, které ovlivňují hladinu KM. Jedná se o CKD, metabolický syndrom, hypertenzi, diabetes, KV onemocnění, obezitu, psoriázu, hypothyreózu, leukemii/lymfom, polycytemii (55–59).

3. krok – Úprava životního stylu

V úpravě životního stylu je třeba doporučit změnu stravy. Změny zahrnují:

- snížení příjmu potravin bohatých na puriny (zejm. vnitřnosti, uzeniny, mořské plody, dále masové vývary, sójová omáčka, zrající sýry, čokoláda, kakao, fruktóзовý sirup aj.),
- dostatečnou hydrataci,
- omezení konzumace alkoholu, zejm. piva včetně nealkoholického, a tvrdého alkoholu,
- udržování zdravé tělesné hmotnosti,
- snížení příjmu fruktózy (sladké nápoje a potraviny), přičemž fruktóza v ovoci je méně riziková, protože obsah vlákniny v ovoci snižuje její absorpci (pozn. zvýšená spotřeba fruktózy vede k rychlé spotřebě adenosintrifosfátu a jeho degradaci na konečný produkt purinových metabolitů – kyselinu močovou),
- přiměřený příjem bílkovin s preferencí netučných zdrojů bílkovin (60–65).

4. krok – Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM

Preferovanou a doporučenou terapií první volby při snižování hladiny KM jsou inhibitory XO, především alopurinol. Jsou vhodné u pacientů s HU v důsledku zvýšené aktivity XO, tedy s indexem $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$. Alternativou alopurinolu pro pacienty, kteří na něj nevykazují odpověď nebo ho netolerují, je febuxostat. Hodnocenou třídou léčiv do budoucna v kombinaci s alopurinolem budou nejspíš SGLT2 inhibitory, jejich mechanismus účinku zde pravděpodobně spočívá ve zvýšení renální exkrece KM (66–70).

Primární volbou je alopurinol. Dle SPC by měl podáván v dávce 100–200 mg/den u pacientů s mírnou dnou, 300–600 mg/den u pacientů se středně těžkou dnou a 700–900 mg/den u tofózní dny. Léčbu je nutno zahájit nízkými dávkami, např. 100 mg denně, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávkování upravovat podle dosaženého snížení hladiny KM. Při poruše funkce ledvin s clearance kreatininu 10–20 ml/min má být dávka alopurinolu 100–200 mg/den a při těžké poruše renální funkce (clearance kreatininu < 10 ml/min) je vhodné podávat méně než 100 mg alopurinolu denně, anebo prodloužit interval mezi dávkami na > 1 den. U dialyzovaných pacientů je doporučeno podat 300–400 mg alopurinolu po každé dialýze (71). Při renální insuficienci

je vhodnější nepurinový inhibitor febuxostat, který má duální vylučování – na rozdíl od alopurinolu.

V KV prevenci je vhodné začít dávkou alopurinolu 100 mg/den a postupně titrovat dle dosažené hladiny KM. Při titraci dávky by měly kontroly probíhat 1x za 4–6 týdnů. Alopurinol je obvykle dobře snášen. Závažné nežádoucí účinky alopurinolu jsou vzácné. Jako častý nežádoucí účinek se objevuje pouze kožní vyrážka, méně časté jsou zvracení, nevolnost, průjem a asymptomatické zvýšení jaterních testů (71). Je zde ale riziko vzácných potenciálně závažných život ohrožujících (20–30% mortalita) kožních nežádoucích reakcí (SCAR). SCAR související s alopurinolem se obvykle objevují do osmi týdnů po zahájení léčby s incidencí < 0,1 % pacientů. Důležité je, že riziko vzniku SCAR je při léčbě alopurinolem cca 100x vyšší u pacientů s HLA-B*5801. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout proto doporučuje testování na přítomnost alely HLA-B*58:01 u vybraných subpopulací se zvýšeným rizikem syndromu přecitlivělosti na alopurinol – jedinci korejského, tchajwanského a han-čínského původu a pacienti s CKD ≥ 3 . Kontraindikováno je současné podávání alopurinolu a thiopurinových léčiv (azathioprin, 6-merkaptopurin a thioguanin), které způsobuje thiopurinovou toxicitu.

5. krok – Udržování cílové hladiny KM

Po dosažení cílové sérové hladiny KM se antihyperurikemická léčba nevyžaduje. Je potřeba pacienta nadále monitorovat se stanovením hladiny KM 2x ročně u stabilizovaných nemocných. Lze využít nezátěžový testu compliance – stanovení oxypurinolu v moči – který detekuje užití alopurinolu v posledních 24–48 hodinách. Podle klinických zkušeností dosahuje non-compliance zhruba 30 %.

Hyperurikemie přispívá k rozvoji KV, metabolických a renálních onemocnění nezávisle na přítomnosti dny, tj. již při nižších sérových hladinách KM, než při jakých dochází k tvorbě a depozici krystalů. Dlouhodobá expozice vysokým sérovým hladinám KM zvyšuje KV riziko. Jde o důsledek interakce mezi účinky vysoké hladiny KM, zvýšené aktivity XO a oxidativním stresem, které působí prozánětlivě a podporují rozvoj aterosklerózy. KV riziko spojené s HU je dáno především zvýšenou aktivitou XO, naopak KV riziko spojené s HU v důsledku snížené renální exkrece tak zvýšené není. Při identifikaci pacientů, u nichž je potřebné snížit hladinu KM z důvodu KV prevence, je třeba kromě urikemie stanovit index sKM/sCr . U pacientů se zvýšeným KV rizikem (hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním) a hodnotou indexu $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$ je v KV prevenci třeba nasadit inhibitor XO. V 1. linii je doporučen alopurinol s postupným titrováním dávky k dosažení cílové hladiny KM < 360 $\mu mol/l$ u mužů a < 300 $\mu mol/l$ u žen. Snížení aktivity XO vykazuje slibné účinky v KV prevenci a dokládá význam metabolismu KM při rozvoji KV onemocnění.

Tab. 2. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikemie v KV prevenci v 5 krocích (3)

1. KROK	Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr
2. KROK	Optimalizace stávající medikace
3. KROK	Úprava životního stylu
4. KROK	Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM
5. KROK	Udržování cílové hladiny KM se stanovením hladiny 2x ročně a bez vysazení léčby

- ➔ **Léčba hyperurikémie a dny***
- ➔ **Léčba ledvinových kamenů***
- ➔ **Snížení tvorby kyseliny močové***

Zkrácená informace o přípravku: Milurit[®] 150 mg tablety; Milurit[®] 200 mg tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje allopurinolum 150 mg; 200 mg. **Indikace:** *Dospělí:* Všechny formy hyperurikémie, které nelze kontrolovat dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci krystalů kyseliny močové. Léčba rekurentních smíšených krystalů z kalcium-oxalátu při současné hyperurikémii. *Děti a dospívající:* Sekundární hyperurikémie různého původu. Urátová nefropatie při léčbě leukemie. Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom a deficiencie adenin-fosforibosyltransferázy. **Dávkování:** *Dospělí:* Podávání allopurinolu má být zahájeno nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že hladina urátů v séru zůstává neuspokojivá. Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Maximální dávka je 900 mg denně. *Pediatrická populace:* Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. *Starší pacienti:* Má být použita nejnižší dávka, která způsobí uspokojivé snížení hladiny urátů. Přípravek Milurit se má užívat perorálně jednou denně po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), alela HLA-B*5801, chronická porucha funkce ledvin, porucha funkce jater nebo ledvin, asymptomatická hyperurikémie, akutní záchvat dny, azathioprin nebo 6-merkaptopurin, xantinová depozita, zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou, hemochromatóza, onemocnění štítné žlázy. **Interakce:** 6-merkaptopurin a azathioprin, vidarabin (adeninarabinosid), salicyláty a urikosurika, chlorpropamid, kumarinová antikoagulancia, fenytoin, theofylin, ampicilin/amoxicilin, cytostatika (cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, mechlorethamin), hydroxid hlinitý, cyklosporin, didanosin, ACE inhibitory, diuretika. **Těhotenství:** Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě. **Kojení:** Allopurinol se při kojení nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: vyrážka, zvýšení TSH v krvi. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Egis Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Milurit[®] 150 mg tablety: 29/337/17-C, Milurit[®] 200 mg tablety: 29/338/17-C. **Datum první registrace:** 26. 9. 2018.

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte se Souhrnem údajů o přípravku.

*SPC přípravku Milurit

Body k zapamatování

Kolektiv českých a slovenských odborníků připravil v roce 2024 expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu zvýšené hladiny kyseliny močové u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, který lze shrnout v následujících bodech:

- Hyperurikemie představuje KV rizikový faktor.
- U pacientů s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, kumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním je třeba stanovit hladinu KM a při zjištění hyperurikemie také index sKM/sCR.
- V prevenci KV rizika je třeba zahájit intervenci při hodnotách indexu sKM μ mol/l/sCR μ mol/l \geq 3,6. Ten identifikuje pacienty s HU v důsledku zvýšené produkce KM, která je spojena se zvýšeným KV rizikem.

LITERATURA

1. Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 May;10(5):271-283.
2. Du L, Zong Y, Li H et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):212. Available from: <http://doi:10.1038/s41392-024-01916-y>.
3. Leung N, Yip K, Pillinger MH, Toprover M. Lowering and Raising Serum Urate Levels: Off-Label Effects of Commonly Used Medications. *Mayo Clin Proc*. 2022 Jul;97(7):1345-1362.
4. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563.
5. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. 2023 update. *Cardiol J*. 2023 Dec 29.
6. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2400-2414.
7. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-687.
8. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sjitsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1321-137.
9. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006 May;17(5):1466-1471.
10. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, et al. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1189-1196.
11. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-3562.
12. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991 May 5;266(13):8604-8608.
13. Moshkovits Y, Tiosano S, Kaplan A, et al. Serum uric acid significantly improves the accuracy of cardiovascular risk score models. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 May 9;30(7):524-532.
14. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):924-32.
15. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jun;15(6):435-442.
16. Badve SV, Pascoe EM, Tikou A, et al; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504-2513.
17. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al; PERL Study Group. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2493-2503.
18. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, et al; ALL-HEART Study Group. Allopurinol versus usKMI care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1195-1205.
19. Neogi Tuhina. Chapter 19 - Asymptomatic Hyperuricemia: Cardiovascular and Renal Implications. In: Terkeltaub Robert. *Gout & Other Crystal Arthropathies*. W.B. Saunders, 2012, s 226-238.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*. 2019;77(2):71-159.

- Pacienty je třeba edukovat o rizicích spojených s HU a o úpravě životního stylu (omezení konzumace fruktózy (slazené nápoje), vnitřností, mořských plodů, alkoholu, udržování zdravé tělesné hmotnosti a dostatečné hydratace).
- Léčba je vedena k cílovým hladinám KM < 360 μ mol/l u mužů a < 300 μ mol/l u žen. Poklesy koncentrace KM pod 250 μ mol/l nejsou pravděpodobně spojeny s benefitem.
- Terapií 1. volby je inhibitor XO allopurinol, který se podává v postupně titrovaných dávkách obvykle v rozmezí od 100 do 300 mg/den. Do dosažení cílové hladiny KM jsou vhodné kontroly po 4–6 týdnech.
- Léčba má pokračovat i po dosažení cílové hladiny KM při pravidelném monitorování 2x ročně.
- Léčba hyperurikemie vyžaduje mezioborový přístup.

21. 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): Erratum. *J Hypertens*. 2024;41(12):1874-2071.
22. Bletsas E, Paschou SA, Tsigkou V, et al. The effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2022 Dec;21(4):599-610.
23. Rahimi-Sakaf F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Oct 15;19(1):218.
24. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-308.
25. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1503-1507.
26. Tian X, Wang P, Chen S, et al. Association of Normal Serum Uric Acid Level and Cardiovascular Disease in People Without Risk Factors for Cardiac Diseases in China. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 16;12(10):e029633.
27. Tian X, Wang A, Wu S, et al. Cumulative Serum Uric Acid and Its Time Course Are Associated With Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 6;10(13):e020180.
28. Tian X, Chen S, Xu Q, et al. Cumulative Serum Uric Acid Exposure and Its Time Course With the Risk of Incident Stroke. *Stroke*. 2023 Aug;54(8):2077-2086.
29. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864.
30. Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2017 Oct;70(4):703-711.
31. Li B, Chen L, Hu X, et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):425-433.
32. Adamstein NH, MacFadyen J, Weber BN, et al. Abstract 12593: Associations of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in a Clinical Trial of IL-1 β Blockade. *Circulation*. 2023;148:A12593.
33. 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 Dec 1;41(12):1874-2071.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec; 36(12):2284-2309.
35. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
36. Unger T, Borghi C, Charchar F, 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.
37. Sato Y, Feig DI, Stack AG, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):767-775.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



20. interní medicína pro praxi

6.–7. 3. 2025
OLOMOUC

AKREDITACE

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

ODBOBNÝ GARANT

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2025: **1 500 Kč**
- při registraci do 26. 2. 2025: **1 900 Kč**
- při registraci od 27. 2. 2025: **2 100 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře **do 35 let**
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2025**

POŘADATEL

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

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ

- Rostislav Reiningger
reiningger@solen.cz



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



Kongres Interní medicína pro praxi je jedinečnou příležitostí pro odborníky ve zdravotnictví sdílet a dozvědět se novinky v oboru i příklady dobré praxe. Jubilejní ročník se uskuteční opět v příjemných prostorách olomouckého hotelu Clarion hned proti hlavnímu vlakovému nádraží. Nabízí skvělou příležitost rozšířit si profesní obzory a navázat nové kontakty. Přináší aktuální témata pečlivě vybraná na základě účastnických anket a přednášky zaměřené na praxi internistů.

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

„Když méně je více“ aneb Iniciativa Choosing Wisely – Vybírej moudře

V rámci interaktivního bloku se budou v prezentaci a diskusi střídat následující přednášející s informacemi o situaci v rámci své odbornosti:

- MUDr. Dan Rakušan, MHA – interna, endokrinologie
- PharmDr. Petra Rozsivalová – klinická farmacie
- MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D. – interna, gastroenterologie a hepatologie
- MUDr. Jiří Nový – interna, kardiologie, urgentní medicína

Novinky v alergologii

Odborný garant: prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.

- **Potravinová alergie pro praxi** – Bělohlávková S.
- **Alergie na jed blanokřídlého hmyzu – od diagnostiky k léčbě** – Vachová M.
- **Možnosti diagnostiky v alergologické praxi** – Panzner P.
- **Diferenciální diagnostika angioedémů** – Krčmová I.

Komplikace imunoterapie u onkologického pacienta

Odborný garant: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

- Program bude doplněn

Racionální ATB terapie

Odborný garant: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

- Program bude doplněn

Blok ambulantních internistů

Odborný garant: MUDr. Tomáš Hauer

- Program bude doplněn

Úhrady zdravotní péče v ordinaci internisty

Přednáška právníka Mgr. Jana Zahálky

Kardiovaskulární onemocnění

- Odborný garant a program budou doplněny

Další program bude doplněn



Jak mikroorganismy unikají imunitnímu systému

Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl

Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

Mikroorganismy si během evoluce vyvinuly širokou škálu strategií, jak uniknout vrozenému i adaptivnímu imunitnímu systému, a některým těmto strategiím se věnujeme v našem přehledu. Mikroorganismy mohou využívat podobnost svých proteinů s proteiny hostitele, produkovat protizánětlivé faktory, narušovat komplementový systém, ovlivňovat funkci a blokovat syntézu cytokinů, inhibovat rozpoznávání imunoglobulinů, snižovat expresi a modifikovat antigeny na svém povrchu, narušovat zpracování a prezentaci antigenu imunitními buňkami, vstupovat do imunitních buněk, ovlivňovat apoptózu buněk, modulovat funkce imunitních buněk nebo ovlivňovat produkci hormonů. S těmito únikovými strategiemi je nutné počítat při léčbě infekčních onemocnění.

Klíčová slova: únikové strategie mikroorganismů, vrozená a adaptivní imunita.

How microorganisms evade the immune system

Microorganisms have evolved a wide variety of strategies to evade both the innate and adaptive immune systems during evolution, and some of these strategies are addressed in our review. Microorganisms can use the similarity of their proteins to host proteins, produce anti-inflammatory factors, disrupt the complement system, affect the function and block the synthesis of cytokines, inhibit the recognition of immunoglobulins, reduce the expression and modify antigens on their surface, disrupt the processing and presentation of antigen by immune cells, enter immune cells, influence cell apoptosis, modulate immune cell functions or influence hormone production. These escape strategies must be taken into account when treating infectious diseases.

Key words: escape strategies of microorganisms, innate and adaptive immunity.

Úvod

Imunitní systém má složku vrozenou a adaptivní. Vrozená imunita představuje první linii obrany a je zprostředkována hlavně fagocyty, NK buňkami (natural killer cells), dendritickými buňkami a komplementem. Vrozený imunitní systém identifikuje mikroorganismy prostřednictvím tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) pomocí receptorů PRR (pattern-recognition receptors). Mezi tyto receptory patří například toll-like receptory (TLR). Rozpoznání typu patogenu (virus, bakterie, parazit) spustí odpovídající imunitní reakci hostitele – buňkami zprostředkovanou destrukci nebo tvorbu protilátek. Fagocyty v reakci na stimulaci TLR vylučují prozánětlivé cytokiny, které usnadňují zahájení a rozvoj imunitní odpovědi. Profesionální fagocyty přímo likvidují patogeny (neutrofilů, monocytů/makrofágů, dendritické buňky, eozinofily, žírné buňky), některé navíc ještě zpracovávají a prezentují antigen pro T lymfocyty (monocyty/makrofágů, dendritické buňky). Komplement ničí patogeny prostřednictvím svého terminálního produktu MAC (mem-

brane attack complex) nebo usnadňuje fagocytózu jejich opsonizací. V pozdějších stadiích infekce vede adaptivní imunita zprostředkovaná B a T lymfocyty k eliminaci patogenu a tvorbě imunologické paměti.

Mikroorganismy si během evoluce vyvinuly různé mechanismy, kterými se mohou vyhnout imunitní odpovědi hostitele. Obranné a únikové strategie mikroorganismů jsou různé. Mezi aktivní mechanismy obrany patří produkce proteinů blokujících primární nebo sekundární imunitní reakci. Tyto proteiny mohou narušovat komplementový systém, interferovat s hladinou nebo aktivitou cytokinů, blokovat syntézu cytokinů, modulovat apoptózu buněk imunitního systému, narušovat zpracování a prezentaci antigenu (1). Mezi další způsoby obrany můžeme zařadit inhibici rozpoznávání imunoglobulinů (2), ovlivnění a inhibici funkcí imunitních buněk (2, 3), vstup do imunitních buněk (1), modulaci produkce hormonů (4), snížení exprese imunogenních proteinů a změny povrchových antigenů za účelem uniknout detekci imunitním systémem (1, 5). Některé mikroorganismy vstupují přímo do

různých typů imunitních buněk (1). Proteiny, které pomáhají mikroorganismům imunomodulovat a aktivně se vyhýbat obraně hostitele, jsou strukturálně a funkčně podobné hostitelským proteinům (1).

Narušení činnosti komplementu

Antimikrobiální působení komplementu zahrnuje neutralizaci a opsonizaci, lýzu buněk a zesílení zánětlivé a specifické imunitní odpovědi. Příkladem narušení funkce komplementu je protein VCP viru vakcinie (vaccinia virus complement control protein), který vykazuje podobnost s komplementovým receptorem 1 (CR1) a s vazebným proteinem pro C4b (C4BP – C4b-binding protein), které oba hrají roli v inhibici komplementu (1). Receptor CR1 inhibuje komplement a působí protizánětlivě, nachází se na erytrocytech, monocytech, makrofázích, neutrofilech, eosinofilech, B lymfocytech a některých T lymfocytech. Váže C3b a C4b složky komplementu a tím umožňuje jejich proteolytickou degradaci faktorem I, který je centrálním inhibítozem komplementu. Jako kofaktory pro faktor I působí C4BP a faktor H. Složka komplementu C3b se za normálních okolností váže na bakteriální povrch, který opsonizuje pro fagocyty. C4b je nezbytná pro další pokračování kaskády komplementu. Virový protein VCP díky podobnosti s CR1 a C4BP podporuje degradaci a inaktivaci C3b a C4b. VCP zamezuje aktivaci komplementu rovněž disociací C3 a C5 konvertáz, které jsou nezbytné pro zahájení a udržení aktivace kaskády (1, 6).

Yersinia enterocolitica exprimuje vnější membránové proteiny YadA (*Yersinia adhesin A*) a Ail (*attachment invasion locus*), které váží C4BP a faktor H, čímž blokuje působení komplementu pomocí faktoru I (5). *Trypanosoma brucei gambiense* vytváří povrchový glykoprotein ISG65 (*invariant surface glycoprotein 65*), který váže složku komplementu C3b, čímž zabraňuje aktivaci C5 konvertázy, která je zodpovědná za tvorbu konečného komplexu MAC (7). *Staphylococcus aureus* produkuje SCIN (*staphylococcal complement inhibitor*), který se váže na C3 konvertázu. Tím inhibuje tvorbu C3b a zabraňuje tak opsonizaci (2). Dále produkuje stafylokinázu, která aktivuje plazminogen na plazmin, který po vazbě na povrch bakterie štěpí imunoglobulin G (IgG) a C3b a zabraňuje tak opsonizaci. Dalším jeho produktem je Efb (*extracellular fibrinogen-binding protein*), který vazbou na C3 zabraňuje odštěpení C3b a může se vázat i na C3b na povrchu bakterie. Efb váže také fibrinogen, jehož tenká vrstva na povrchu bakterie zakrývá receptory pro C3b (2).

Interference s cytokiny

Příkladem narušení hladiny a aktivity cytokinů jsou některé viry. Poxviry produkují rozpustné analogy receptorů pro IL-1 β (IL – interleukin) a IFN- α/β (IFN – interferon) a tím blokuje jejich funkci. IL-1 β je důležitý pro modulaci zánětlivé odpovědi. Interferony jsou nezbytné v antivirové imunitní odpovědi, v buňkách navozují antivirový stav. Herpesviry mají obdobné proteiny jako poxviry, ale mají je navázané na membránu. Cytomegalovirus (CMV) a herpes simplex virus produkují analog receptoru pro IL-8, čímž tento cytokin inaktivují. IL-8 má za úkol přitahovat a aktivovat neutrofile v oblasti zánětu. Virus Epstein-Barrové (EBV) dokáže syntetizovat homolog IL-10. Ten se váže na IL-10 receptor pomocných Th1 lymfocytů (T helper cell) a NK buněk a snižuje u nich produkci IFN- γ (1). IFN- γ je významný pro potlačení replikace virů.

Příkladem blokády syntézy cytokinů je *Yersinia enterocolitica*, která blokuje produkci TNF- α (tumor necrosis factor alfa) makrofágy. Její protein YopB (*Yersinia outer protein B*) tlumí u makrofágů expresi mRNA (messenger ribonucleic acid) pro TNF- α . Její lipopolysacharid obsahuje tetra-acylovaný lipid A, který blokuje receptor TLR4 makrofágů, takže se nespustí produkce TNF- α (5). EBV produkuje homolog IL-10, který svou vazbou na IL-10 receptor monocytů/makrofágů inhibuje sekreci IL-1, IL-12 a TNF- α (1). IL-1 je prozánětlivý, působí na buňky účastnící se zánětu, stimuluje lymfocyty. IL-12 je prozánětlivý, aktivuje diferenciaci Th1 lymfocytů, které podporují buněčnou cytotoxicitu. TNF- α je prozánětlivý, hraje roli v lokální zánětlivé odpovědi a v aktivaci endotelu.

Modulace apoptózy buněk

Apoptózu imunitních buněk moduluje např. *Yersinia enterocolitica*. Její plazmid kóduje sekreční systém typu III. Produkty tohoto systému způsobují v napadených fagocytech destabilizaci aktinového cytoskeletu, supresi produkce cytokinů a indukují apoptózu (5, 8). Naopak zabránit apoptóze napadených makrofágů dokáže např. *Legionella pneumophila* nebo *Chlamydia trachomatis* inhibicí nebo degradací BH3-only proteinů, které hrají roli v aktivaci nebo inhibici apoptózy (9).

Narušení prezentace antigenu

Zpracování a prezentace antigenu je ovlivněno snížením exprese molekul MHC (major histocompatibility complex) na povrchu virem napadených buněk. Např. EBV produkuje LMP2A (*latent membrane protein 2 A*), který snižuje expresi MHC II na napadených B lymfocytech, čímž omezuje předkládání antigenu Th lymfocytům (10). HIV (human immunodeficiency virus), adenovirus 12 a respirační syncytiální virus způsobují snížení exprese MHC I a tím brání rozpoznání napadených buněk cytotoxickými T lymfocyty (1). Adenovirový protein E3 váže antigeny MHC I v endoplazmatickém retikulu a blokuje jejich transport na buněčný povrch (1). Schopnost blokovat prezentaci antigenu je obecná vlastnost herpesvirů (1).

Narušení rozpoznávání imunoglobulinů

Inhibicí rozpoznávání imunoglobulinů neutrofile (často společně s inhibicí kaskády komplementu) nacházíme např. u *Staphylococcus aureus*, který se tímto způsobem vyhýbá opsonizaci a fagocytóze (2). Jeho povrchový protein A na sebe váže Fc γ oblast imunoglobulinu G (IgG), čímž brání napojení IgG na Fc γ receptor neutrofilů. Dalším produktem je Sbi (*second binding protein of immunoglobulin*), který rovněž váže IgG. Volná forma Sbi se váže na C3 a indukuje jeho degradaci. Protein SSL10 (*staphylococcal superantigen-like protein 10*) váže IgG a složku komplementu C1q. Protein SSL7 (*staphylococcal superantigen-like 7*) váže IgA a inhibuje jeho vazbu na receptor Fc α R neutrofilů, blokuje fagocytózu i nábor neutrofilů, dále váže C5 a inhibuje vznik C5a podjednotky.

Vliv na dendritické buňky

Některé patogeny ovlivňují zrání a funkce dendritických buněk, jejichž úkolem je rozpoznání typu patogenu, prezentace antigenu a směřování imunitní reakce k Th1 nebo Th2 odpovědi (3). *Trypanosoma cruzi* snižuje četnost molekul MHC I a kostimulačních molekul na

dendritických buňkách, což vede ke zhoršení prezentace antigenu cytotoxickým T lymfocytům (3). *Plasmodium falciparum* působí prostřednictvím infikovaných erytrocytů, které přilnou k dendritickým buňkám a tím omezují jejich zrání a schopnost stimulovat T lymfocyty. Děje se tak prostřednictvím molekul CD36 a CD51 na dendritických buňkách, které se jinak podílejí na rozpoznávání apoptotických buněk (3). *Mycobacterium* spp. a *Toxoplasma gondii* inhibují produkci IL-12 dendritickými buňkami, který za normálních okolností podněcuje vývoj prozánětlivých Th1 lymfocytů (3). *Bordetella pertussis* a *Schistosoma mansoni* indukují produkci IL-10 dendritickými buňkami a tím aktivují T regulační lymfocyty (Treg), které potlačují Th1 imunitní odpověď (3). Th1 lymfocyty jsou prozánětlivé a hrají roli při likvidaci intracelulárních patogenů. *Leishmania* spp. a *Schistosoma mansoni* inhibují migraci dendritických buněk do sekundárních lymfatických orgánů, kde by předkládaly antigen T lymfocytům (3).

Ovlivnění činnosti neutrofilů

Prvními imunitními buňkami, které dosáhnou místa infekce, jsou obvykle neutrofilové. Patogeny se proto snaží jim vyhnout. Např. *Staphylococcus aureus* to dokáže řadou různých způsobů (2), má arzenál faktorů virulence k inhibici aktivace neutrofilů, chemotaxe a fagocytózy. Produkuje množství toxinů, např. toxiny způsobující lýzu imunitních buněk, enzymy destruuující tkáň (proteáza, lipáza, hyaluronidáza), povrchové proteiny a adheziny. Hemoliziny a leukocidiny přímo ovlivňují funkci imunitních buněk – mnoho z nich způsobuje jejich lýzu pomocí tvorby pórů v buněčné membráně. Leukotoxin GH a Pantonův-Valentinův leukocidin ve vysokých koncentracích způsobují tvorbu pórů v membráně neutrofilů. Při sublytických koncentracích však mohou podporovat priming neutrofilů (tj. přípravu na setkání s aktivním signálem) a tím i zvýšenou vazbu, vychytávání a zabíjení *Staphylococcus aureus*.

Neutrofilové v místě zánětu zpomalují svůj pohyb krevními cévami pomocí selektinu na aktivovaném endotelu a následuje úplné zastavení jejich pohybu díky interakci s integriny na endotelu. *Staphylococcus aureus* vylučuje proteiny SEIX (staphylococcal enterotoxin-like X) a SSL5 (staphylococcal superantigen-like protein 5), které inhibují vazbu PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) na povrchu neutrofilů na P-selektin endotelu.

Vycestování neutrofilů z krevních cév přes endoteliální bariéru je nutné pro migraci do místa infekce, kde dojde k fagocytóze bakterií. Rozpoznání patogenu neutrofilem probíhá pomocí TLR2, který identifikuje stafylokokové lipoproteiny asociované s peptidoglykanem. *Staphylococcus aureus* produkuje superantigen-like 3 protein, který se váže na TLR2 a inhibuje aktivaci neutrofilů.

Neutrofilové zahajují svou činnost na základě setkání se složkami komplementu C3a a C5a, IFN- γ , IL-8 a TNF- α a s bakteriálními produkty, jako je N-formylmethionylpeptid, formyl-methionyl-leucylfenylalanin, peptidoglykan a cytolytické toxiny. *Staphylococcus aureus* produkuje např. Efb, Sbi a SCIN, které cílí na C3 konvertázu, aby zabránily tvorbě C3a a C3b.

Neutrofilové jsou rekrutovány do místa infekce sledováním chemokininových gradientů (chemotaxe). Různé stafylokokové proteiny chemotaxi inhibují. Protein CHIPS (chemotaxis inhibitory protein of

Staphylococcus aureus) se váže na receptor pro C5a a na receptor pro bakteriální peptidy FPR (formyl peptide receptor). Receptory pro bakteriální peptidy FPR a FPRL1 (formyl peptide receptor-like 1) jsou dále blokovány inhibičními proteiny FLIPr (formyl peptide receptor-like 1 inhibitor) a jeho homologem FLIPr-like.

FLIPr a FLIPr-like se také vážou na receptor neutrofilů Fc γ R a blokují tak vazbu na IgG, čímž omezují fagocytózu opsonizované bakterie. Fagocytóze se *Staphylococcus aureus* vyhýbá rovněž inhibicí komplementu a rozpoznávání imunoglobulinů (viz výše). Fagocytóze brání také polysacharidové pouzdro stafylokoků.

Vstup do imunitních buněk

Některé viry (HIV, spalničky, enteroviry), bakterie (streptokoky, stafylokoky) a paraziti (leishmanie, zimničkové, trypanozomy) mohou vstoupit přímo do imunitních buněk (1). Virus HIV využívá svůj protein Env (protein envelope), který se váže na CD4 receptor Th lymfocytů. Toto spojení vyvolá fúzi buněčné a virové membrány a zahájí infekci (11). Virus spalniček využívá receptor CD150, aby infikoval B a T lymfocyty v lymfatické tkáni, která je primárním místem jeho replikace. Replikace viru probíhá v naivních a paměťových B lymfocytech a v paměťových T lymfocytech (12). Enteroviry využívají infikované dendritické buňky a B lymfocyty ke svému šíření v organismu. Např. u enteroviru D68 se předpokládá, že infekce těchto buněk může přispět k systémové diseminaci viru, což je nezbytný krok k rozvoji mimořádných komplikací (13).

Leishmania spp. se množí intracelulárně v profesionálních fagocytech, *Trypanosoma cruzi* proniká i do neprofesionálních fagocytů (epiteliální a endoteliální buňky, fibroblasty, mezenchymální buňky). Vstup leishmanie do buněk probíhá pasivně fagocytózou za využití hostitelského opsoninu, případně aktivně vybuzením fagocytózy poškozením buněčné membrány hostitelské buňky. Uvnitř makrofágu parazit inhibuje respirační vzplanutí a množí se ve fagolysozomu, kde odolává proteolytickým enzymům a kyselému pH. Poté napadá další imunitní buňky. Migrace infikovaných dendritických buněk může přispět k šíření parazitů a visceralizaci leishmaniózy. Přežívání původce ve fibroblastech může vést k reinfekci u již vyléčených pacientů (14). Živý *Streptococcus pyogenes* byl nalezen v makrofázích na nezaníceném okraji zanícených měkkých tkání a dle autorů přispívají fagocyty s intracelulárními streptokoky k šíření závažných infekcí ran (15). *Staphylococcus aureus* může přežít ve fagosomech makrofágů, vyhýbat se působení makrofágů a manipulovat s nimi (navození převahy protizánětlivých makrofágů M2, snížení fagocytózy), bránit náboru makrofágů a jejich degradačním schopnostem. Přežívání *Staphylococcus aureus* v makrofázích může být zdrojem diseminace bakterií v budoucnu (16).

Streptokoky a stafylokoky vstupují také do epiteliálních a endotelových buněk. *Streptococcus pyogenes* k tomu využívá M protein, H protein a protein PrtF (fibronectin binding protein F). M protein zajišťuje rezistenci k fagocytóze, adhezenci a intracelulární invazi, H protein zvyšuje invazi do endotelových buněk, PrtF funguje jako adhezin a invazin (17). *Staphylococcus aureus* používá pro invazi do endotelových buněk invazin FnBPA (fibronectin binding protein A) (18).

Vlastní produkce hormonů

Některé viry dokáží modulovat produkci hormonů. V syntéze steroidních hormonů hraje klíčovou roli 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (3 β -HSD), která v nadledvinách a gonádách mění pregnenolon na progesteron, 17-OH pregnenolon na 17-OH progesteron a dehydroepiandrosteron na androstendion. Vaccinia virus spouští syntézu steroidních hormonů pomocí vlastní 3 β -HSD, kódované genem A44L. Syntéza steroidních hormonů přispívá k virulenci viru tím, že potlačuje zánětlivou odpověď na infekci (4).

Molekulární mimikry

Molekulární mimikry spočívají v existenci podobných antigenů exprimovaných infekčními agens a jejich hostiteli, což může zabránit imunitní odpovědi hostitele. Zároveň mohou být molekulární mimikry jedním z mechanismů vzniku autoimunity. Podstatou tohoto jevu je, že existuje strukturální nebo sekvenční podobnost mezi cizím a vlastním antigenem. Tato podobnost spustí reakci autoreaktivních T a B lymfocytů (které unikly mechanismům centrální tolerance), které pak reagují proti vlastním antigenům namísto jim podobných cizích antigenů. Mezi příklady molekulárních mimikrů patří podobnost mezi M proteinem *Streptococcus pyogenes* a srdečním myosinem nebo mezi polysacharidy membrány *Campylobacter jejuni* a sacharidy v myelinovém pouzdru periferních axonů. Reakce T lymfocytů na ostrůvkový antigen GAD65 (glutamic acid decarboxylase 65) nebo proinsulin následující po infekci pásovým oparem, zarděnkami a virem coxsackie B mohou vyústit v diabetes 1. typu (19, 20).

Strukturální mimikry pomáhají patogenům přežít nebo uniknout imunitnímu systému hostitele (20). Viry produkují své vlastní cytokiny nebo receptory pro cytokiny hostitele, což má za následek imunomodulaci odpovědi hostitele ve prospěch viru. Např. CMV produkuje imunosupresivní cytokin IL-10 normálně produkovaný Treg lymfocyty. Orthopoxviry produkují receptory pro antivirové cytokiny INF- γ a IL-1 a tím je inaktivují. Protein A49 viru vakcinie zabraňuje aktivaci transkripčního faktoru NF κ B (nuclear factor kappa B), který slouží jako klíčový mediátor zánětlivých reakcí, indukuje expresi různých prozánětlivých genů a účastní se regulace zánětu. *Yersinia pseudotuberculosis* produkuje invazin, který se váže na buněčné povrchové receptory pro integrin β 1 a bakterie tak může vstoupit do buněk. Dále lze strukturální mimikry pozorovat také u patogenů a kmenzánětlivých bakterií, které napodobují sialylní vzorce hostitele, aby se maskovaly před imunitním systémem.

Mnoho patogenů pokrývá svůj povrch kyselinou sialovou, která jim umožňuje vychytávat inhibiční siglekty (lektiny rozpoznávající kyselinu sialovou) nebo vychytávat faktor H (sérový protein, který omezuje alternativní dráhu komplementu), čímž tlumí vrozenou imunitní odpověď (20).

Variabilita povrchových antigenů

Antigenní variabilitu vlastních povrchových proteinů využívají např. trypanozomy, zimničky (*Plasmodium* spp.), virus chřipky, virus hepatitidy C a virus HIV (1). To jim umožňuje vyhnout se rozpoznání imunitním systémem. Např. původce spavé nemoci *Trypanosoma brucei* využívá antigenní variaci svého povrchového glykoproteinu VSG (variant surface glycoprotein) (21). Její genom obsahuje několik tisíc silentních genů a pseudogenů pro VSG, u kterých dochází k rekombinacím. Dále má cca 15 telomerických expresních míst (ES – expression site), která řídí transkripci genu pro VSG. Pouze jedno ES je v buňce v určitý moment aktivní, ale tato ES se mohou střídát. Jednotlivé geny pro VSG se v nich vyměňují, když jsou aktivovány rekombinací a nahradí v ES předchozí gen. Změna VSG trypanozomě umožňuje využít časové okno, než u hostitele dojde k tvorbě protilátek (cca 5 dní) a mezitím změnit své antigeny. Tento mechanismus je aktivní pouze v savčím hostiteli, nikoli ve hmyzím přenašeči (22). Díky změnám VSG vždy malá část parazitů v hostiteli přežije a dochází k jejich opětovnému množení, projevem tohoto jevu je horečka přicházející ve vlnách.

Závěr

Vrozená a adaptivní složka imunitního systému hrají různé role v průběhu infekce. Vrozená složka rozpoznává typ patogenu a zahajuje velmi rychle imunitní reakci. Adaptivní složka reaguje pomaleji, avšak zajišťuje imunologickou paměť na specifický antigen. Obě složky imunitního systému mají v jednotlivých oblastech svého působení (v elementech humorální a buněčné imunity) i možnost blokáce svých funkcí. Toho využily během evoluce patogení mikroorganismy a parazité, aby se působení imunitního systému vyhnuly. Tyto obranné strategie jsou rozmanité a jejich podrobný výčet dalece přesahuje možnosti tohoto článku. Je však důležité si uvědomit, že tyto strategie existují a počítat s nimi při léčbě infekčních onemocnění. Další velkou oblastí únikových strategií mikrobů, kterou zde podrobněji nezmiňujeme, ale kterou je nutné mít rovněž na zřeteli, je např. tvorba biofilmů nebo rezistence na antibiotika.

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

LITERATURA

- Kotwal GJ. Microorganisms and their interaction with the immune system. *J Leukoc Biol.* 1997 Oct;62(4):415-429.
- Guerra FE, Borgogna TR, Patel DM, et al. Epic Immune Battles of History: Neutrophils vs. *Staphylococcus aureus*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:286.
- Moll H. Dendritic cells and host resistance to infection. *Cellular Microbiology* 2003;5(8):493-500.
- Reading PC, Moore JB, Smith GL. Steroid Hormone Synthesis by Vaccinia Virus Suppresses the Inflammatory Response to Infection. *J Exp Med* 2003;197(10):1269-1278.
- Dhar MS, Viridi JS. Strategies used by *Yersinia enterocolitica* to evade killing by the host: thinking beyond Yops. *Microbes and Infection* 2014Feb;16(2):87-95.
- Girgis NM, DeHaven BC, Xiao Y, et al. The Vaccinia Virus Complement Control Protein Modulates Adaptive Immune Responses during Infection. *J Virol.* 2011 Mar;85(6):2547-2556.
- Sülzen H, Began J, Dhillon A, et al. Cryo-EM structures of *Trypanosoma brucei* gambiense ISG65 with human complement C3 and C3b and their roles in alternative pathway restriction. *Nat Commun.* 2023;14:2403.
- Cupáková Š, Necidová L. *Yersinia enterocolitica* – významný původce onemocnění z potravín. *Maso.* 2013;24(2):45-49.
- Naderer T, Fulcher MC. Targeting apoptosis pathways in infections. *J Leukoc Biol.* 2018; 103:275-285.

10. Lin JH, Lin JY, Chou YC, et al. Epstein-Barr virus LMP2A suppresses MHC class II expression by regulating the B-cell transcription factors E47 and PU.1. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2228-2238.
11. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug;2(8):a006866.
12. Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. *Current Opinion in Virology*. 2021;46:9-14.
13. Laksono BM, Sooksawasdi Na Ayudhya S, et al. Human B cells and dendritic cells are susceptible and permissive to enterovirus D68 infection. *mSphere* 2024 Feb;9(2):e00526-23.
14. Valigurová A, Kolářová I. Unrevealing the Mystery of Latent Leishmaniasis: What Cells Can Host Leishmania? *Pathogens*. 2023 Feb;12(2):246.
15. Thulin P, Johansson L, Low DE, et al. Viable group A streptococci in macrophages during acute soft tissue infection. *PLoS Med*. 2006;3:e53.
16. Pidwill GR, Gibson JF, Cole J, et al. The Role of Macrophages in Staphylococcus aureus Infection. *Front Immunol*. 2020;11:620339.
17. Wang B, Cleary PP. Intracellular Invasion by Streptococcus pyogenes: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease. *Microbiol Spectrum*. 2019;7(4):GPP3-0049-2018.
18. Edwards AM, Potts JR, Josefsson E, et al. Staphylococcus aureus Host Cell Invasion and Virulence in Sepsis Is Facilitated by the Multiple Repeats within FnBPA. *PLoS Pathog*. 2010 Jun;6(6):e1000964.
19. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018 Dec;95:100-123.
20. Gowthaman U, Eswarakumar VP. Molecular mimicry - Good artists copy, great artists steal. *Virulence*. 2013 Aug 15;4(6):433-434.
21. Faria J, Briggs EM, Black JA, McCulloch R. Emergence and adaptation of the cellular machinery directing antigenic variation in the African trypanosome. *Current Opinion in Microbiology*. 2022;70:102209.
22. Lukeš J. Trypanozomy – mistři v převlékání kabátů. *Vesmír*. 1997;76:257.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Závratě

5 2024

ODBOBNÝ 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.

ODBOBNÝ 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





2. kongres diabetologie pro praxi

12. 2. 2025
PARKHOTEL
PLZEŇ

MÍSTO KONÁNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň
U Borského parku 31, Plzeň

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

POŘADATEL

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

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**

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



www.visitplzen.eu

Zveme vás na druhý ročník kongresu Diabetologie pro praxi, který se opět uskuteční v Plzni. První ročník se setkal s velkým zájmem a pozitivními ohlasy účastníků. Vzhledem k nadšenému hodnocení této vzdělávací akce v zahájené tradici pokračujeme. I tentokrát pro vás připravujeme pestrý a aktuální odborný program zaměřený na témata, která účastníci v závěrečných anketách označili jako důležitá. Věříme, že i druhý ročník přinese cenné informace pro vaši každodenní praxi.

DIABETES MELLITUS A TĚHOTENSTVÍ

Garanti: MUDr. Daniela Čechurová, as. MUDr. Vladimír Korečko

- **Pohled diabetologa** – Čechurová D.
- **Pohled gynekologa** – Korečko V.
- **Očkování v těhotenství – liší se proočkovanost diabetiček?** – Pazdiora P.

DIABETES MELLITUS A CHIRURGIE

Garanti: prof. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D., MUDr. Viktor Zlocha

- **Diabetický pacient – kdy operovat srdce a pooperační management** – Zlocha V.
- **Chirurgická intervence u diabetického pacienta s ICHDK** – Moláček J.
- **Perioperační léčba DM** – Krčma M.

DIABETES MELLITUS A POSUDKOVÁ ČINNOST

Garanti: MUDr. Bc. Petra Sládková, Ph.D., MUDr. Jan Brož, Ph.D.

- **Pacient s diabetem a řízení MV** – Brož J.
- **Posudková činnost diabetologa, invalidita** – Sládková P.
- **Posudková činnost u diabetika z pohledu ergoterapeuta, příspěvek na péči** – Svěčená K.

KAZUISTIKY Z PRAXE

Garanti: MUDr. Jitka Síkorová, MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

- Bude doplněno

Vše podstatné
najdete na webu:
www.diabetologieplzen.cz



Febrility pri malígnom ochorení

Štefan Sotak

I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach

Febrility majú mnoho príčin. Najčastejšou je infekcia. Môžu sa vyskytovať aj pri onkologických ochoreniach. Febrility spôsobené priamo malignitou sa nazývajú paraneoplastické. Ich diagnostika môže byť niekedy veľmi zložitá a zdĺhavá a predstavuje terapeutickú výzvu aj pre skúseného lekára, pretože predstavujú nezanedbateľné percento horúčok neznámeho pôvodu. Nápomocný môže byť tzv. naproxénový test. Hladiny zápalových parametrov môžu byť niekedy zavádzajúce – pri aktívnej malignite môžu byť výrazne zvýšené. Okrem toho sa febrility u onkologického pacienta môžu vyskytovať aj z príčin infekcie, ktorá vznikne v dôsledku malígnej kachexie alebo pri febrilnej neutropénii, ktorá vzniká ako nežiaduci účinok chemoterapie, ďalej iatrogénne (po ožiarí alebo po podaní chemoterapeutík), pri postihnutí centrálného nervového systému primárnou malignitou alebo metastázami, v rámci adrenálnej krízy pri liečbe glukokortikoidmi alebo po podaní transfúzie.

Kľúčové slová: febrility, paraneoplastické febrility, naproxén.

Febrility in malignant disease

Fevers have many causes. The most common is infection. They can also occur in oncological diseases. Fevers caused directly by malignancy are called paraneoplastic. Their diagnosis can sometimes be very complex and lengthy and represents a therapeutic challenge even for an experienced physician; therefore they represent a non-negligible percentage of fevers of unknown origin. The so-called can be helpful naproxen test. Levels of inflammatory parameters can sometimes be misleading – they can be significantly elevated in active malignancy. In addition, febrility in an oncology patient can also occur due to infection, which arises as a result of malignant cachexia or febrile neutropenia, which arises as an adverse effect of chemotherapy, further iatrogenically (after radiation or after the administration of chemotherapeutic drugs), when the central nervous system is affected by primary malignancy or metastases, as part of an adrenal crisis during glucocorticoid treatment or after transfusion.

Key words: febrility, neoplastic febrility, naproxen.

Úvod

Udržanie stálej telesnej teploty je dôležité pre správne fungovanie organizmu človeka. Horúčka je spojená s vyššími energetickými nárokmi organizmu. Normálna telesná teplota sa pohybuje okolo 36,5 – 37 °C, pričom vo večerných hodinách okolo 18. hodiny je najvyššia a najnižšia o 3. hodine nad ránom. Teplota medzi 37,0 – 37,5 °C sa označuje ako subfebrilita, nad 37,5 °C ako febrilita (horúčka), nad 41 °C hyperpyrexia. Horúčka vzniká prestavením hypotalamického centra na vyššiu teplotu prostredníctvom pyrogénov, ktoré produkujú napríklad baktérie alebo vznikajú v nádorovom tkanive. Teplota tela sa meria hlavne v axile, orálna je vyššia o 0,3 °C, análna vyššia o 0,5 °C (1).

Horúčka vzniká najčastejšie pri infekčných ochoreniach. Je ale sprievodným prejavom aj pri autoimunitných, niektorých endokrinných, malígnych (2) a predovšetkým autoinflamačných ochoreniach. Väčšina autoinflamačných chorôb sa prejaví v detstve (ich diagnostika a iniciálna liečba teda nie je v rukách internistu, ale pediatra), ale i u dospelých pacientov je možné stretnúť sa s niektorými ochoreniami, ktoré patria do tejto kategórie (napr. Stillova choroba dospelých, SAPHO syndróm, Schnitzlerovej syndróm, hidraadenitis suppurativa...) (3). Ďalej treba mať na zreteli zápalové ochorenia bez bližšieho zaradenia – generalizovanú formu Castlemanovej choroby a s imunoglobulínom G4 asociované ochorenie, ktoré taktiež môžu spôsobovať febrility (4, 5). Horúčkou organizmus reaguje aj na poškodené vlastné tkanivo, naprí-

klad pri infarkte myokardu alebo crash syndróme. Nie veľmi zriedkavé sú horúčky spôsobené liekmi (dokonca aj antibiotikami). Môžu sa vyskytnúť aj pri poškodení termoregulačného centra, napríklad po úraze hlavy alebo cievnej mozgovej príhode, či pri metabolických ochoreniach, napr. dne alebo porfýrii. Nesmieme zabúdať ani na výstup teploty pri potransfúznej reakcii, alergických reakciách alebo po rádioterapii (2).

Opis paraneoplastických febrilit

Ide o typ paraneoplastického syndrómu (1). Paraneoplastické febrility sa teoreticky môžu vyskytovať pri všetkých aktívnych malignitách, no najčastejšie ide o lymfómy (najmä Hodgkinov – tzv. Pelova-Ebsteinova horúčka), leukémie, mnohopočetný myelóm, sarkómy (najmä osteosarkóm), pečňové MTS a malignity dutiny brušnej (najmä pankreasu a obličiek) (6). Algoritmus diagnostiky paraneoplastickej horúčky je znázornený na schéme 1. Predstavujú 7 – 31 % z horúčok neznámeho pôvodu (FUO – fever of unknown origin) (2, 7). FUO sa najnovšie definuje ako aspoň 3 týždne trvajúce febrility s výstupmi nad 38,3 °C aspoň raz počas dňa, u ktorých buď ani po 3 dňoch hospitalizácie alebo ani po 3 ambulantných návštevách lekára nie je stále jasná etiológia (8). Algoritmus diagnostiky takejto horúčky je znázornený na schéme 2.

Paraneoplastické febrility majú niekoľko špecifík:

- aspoň raz do dňa vystúpi nad 37,8 °C, stúpajú až k hodnote 40 °C (9)
- chorý pri nich nemá triašku, zimnicu, tachykardiu ani hypotenziu (10)
- nereagujú na paracetamol (9)
- výrazne klesajú až vymiznú do 24 hodín od podania naproxénu, ibuprofénu, rofekoxibu, diklofenaku alebo indometacínu (9)
- klesajú aj po podaní hydrokortizónu (100 mg à 12 h i. v.), no jeho efekt nie je taký silný a rýchly ako pri naproxéne (9)

Diagnostické kritériá pre paraneoplastické febrility sú zhrnuté v tabuľke 1.

Patogenéza paraneoplastických febrilit

Paraneoplastické febrility sprevádzajú nádorové ochorenie väčšinou v jeho pokročilom štádiu (1). Mechanizmy, ktorými zhubné nádory vyvolávajú febrilitu, nie sú úplne známe (10). Za ich výskyt sú s najväčšou pravdepodobnosťou zodpovedné interleukíny (IL) 1, 2, 6 a 12, tumor nekrotizujúci faktor (TNF) α a interferóny (IFN) (1, 9), ktoré sú produkované buď samotnými nádorovými bunkami alebo makrofágmi, ktoré reagujú na tumor (10). IL, TNF a IFN zvyšujú tvorbu prostaglandínu E2 a cyklického adenosínmonofosfátu, ktoré bezprostredne prestavia termoregulačné centrum v hypotalame na vyššiu teplotu. Následne sa aktivujú periférne časti tela, ktoré úpravu teploty zabezpečia (pečeň, svaly, tukové tkanivo, koža, cievy, potné žľazy...) (11).

IL 6 je spojený s nekrozou v nádorovom tkanive (12). Je zodpovedný za tzv. B symptómy, t. j. nočné potenie, febrility a nevysvetliteľná strata hmotnosti o viac ako 10 % za pol roka (13), pri lymfómoch a jeho pokles väčšinou koreluje s dosiahnutím remisie pri difúznom veľkobunkovom lymfóme (12).

Diagnostika paraneoplastickej febrility

Diagnóza sa stanovuje per exclusionem s prihliadnutím na špecifiká paraneoplastickej febrility, ktoré boli uvedené vyššie. Diagnostika je obvykle časovo veľmi náročná a zaťažuje pacienta stresom, úzkosťou a neistotou (1).

Dôležitý je odber anamnézy, fyzikálne vyšetrenie a paraklinické vyšetrenia, predovšetkým odber telesných tekutín na kultiváciu, a zobrazovacie vyšetrenia (1, 9).

Schéma 1. Algoritmus diagnostiky paraneoplastickej horúčky (9)

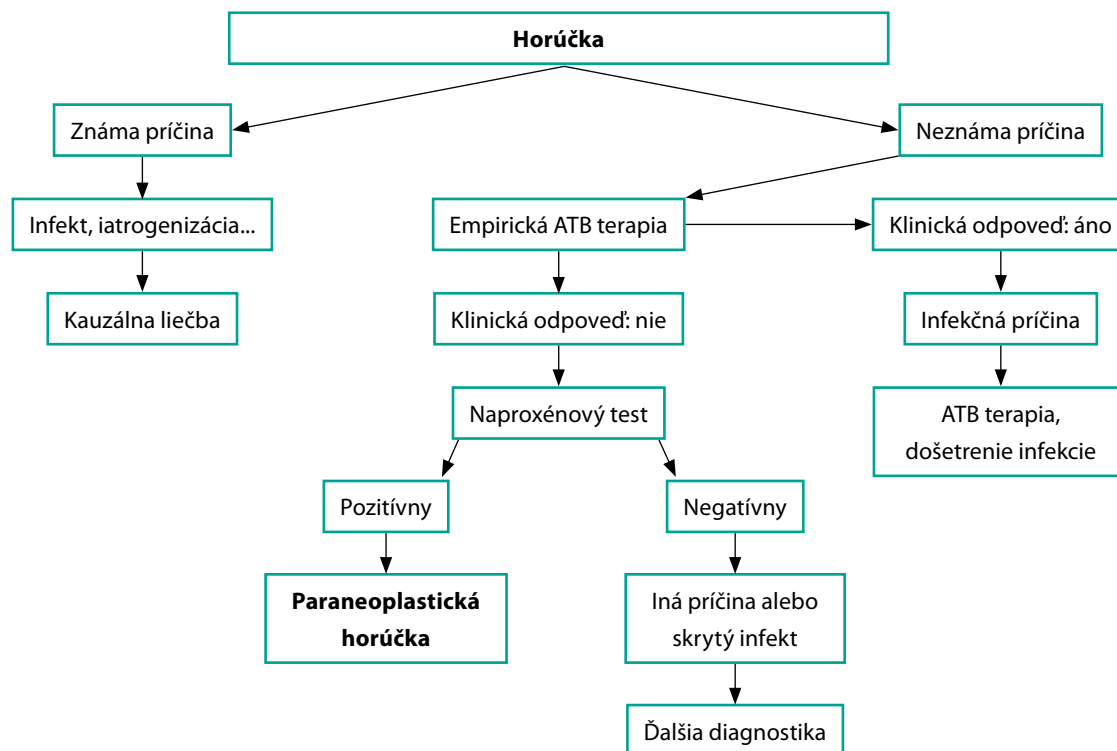
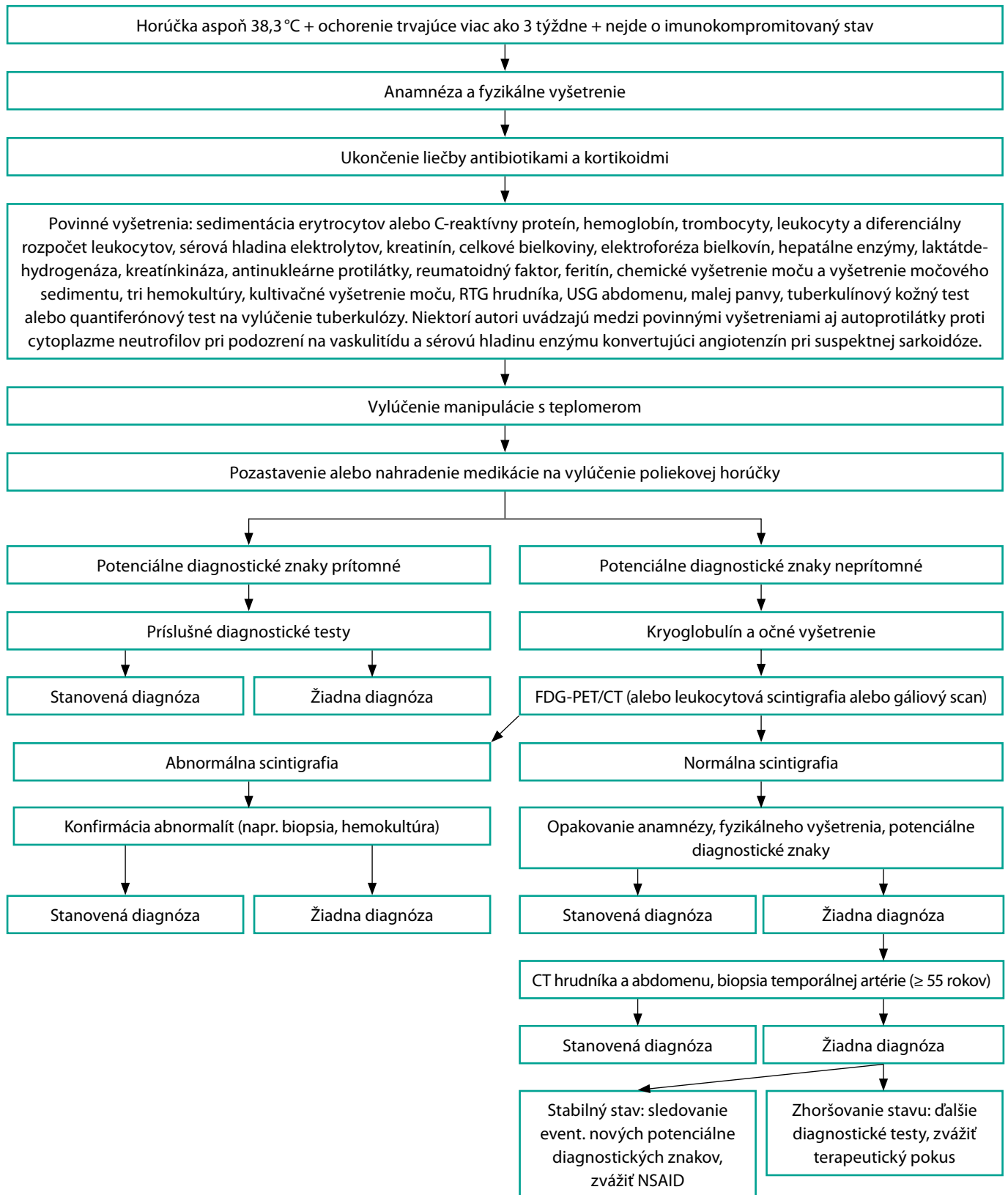


Schéma 2. Algoritmus diagnostiky FUO (30, 31)



Ak tieto testy nevedú ku konečnej diagnóze, malo by sa pristúpiť k celotelovému zobrazovaniu.

Fluorodeoxyglukóza-pozitronová emisná tomografia (FDG-PET) je založená na zvýšenom vychytávaní FDG aktivovanými zápalovými bunkami, k čomu dochádza pri infekcii, neinfekčných zápalových ochoreniach (t. j. autoimunitné a reumatologické ochorenia, vaskulitídy a granulomatózy) a malignitách. FDG-PET/CT je neinvazívna zobrazovacia technika s vysokou diagnostickou výťažnosťou, a preto by sa mala vykonávať na začiatku vyšetrovania príčiny FUO. FDG-PET bola nápomocná v 40 % a FDG-PET/CT v 54 % prípadov. FDG-PET/CT je špecifickejšia metóda, pretože umožňuje presné anatomické umiestnenie FDG-pozitívnej lézie. Leukocytovej scintigrafia alebo gáliová scintigrafia sa môžu použiť ako alternatívy, keď FDG-PET/CT nie je k dispozícii, ale majú nižšiu diagnostickú výťažnosť. Diagnostická výťažnosť samotného CT je nižšia ako výťažnosť FDG-PET/CT. Je to čiastočne preto, že pri zápale môžu chýbať špecifické anatomické zmeny, najmä na začiatku ochorenia, a čiastočne aj preto, že CT nedokáže rozlíšiť aktívnu infekciu od reziduálnych anatomických zmien (31).

Tab. 1. Príčiny febrilit u onkologických pacientov (9)

Príčiny	Priklady
Paraneoplastická horúčka	lymfómy, leukémie, sarkómy, malignity dutiny brušnej (najmä pankreasu a obličiek)
Infekcie	bakteriálne, vírusové, mykotické, parazitické
Nežiaduci účinok chemoterapie	bleomycín, daunorubicín, cisplatina, asparagináza, interferóny
Nežiaduci účinok rádioterapie	pneumonitída, mediastinitída, perikarditída
Tumorózne postihnutie CNS	metastázy, glioblastoma multiforme, meningeálna leukémia, meningeálna karcinomatóza
Adrenálna kríza	steroidmi indukovaná adrenálna insuficiencia
Potransfúzna reakcia	

V rámci diferenciálnej diagnostiky treba predovšetkým vylúčiť infekciu. Ak teploty pretrvávajú kontinuálne viac ako 1 – 2 týždne pri negatívnych kultivačných vyšetreniach a užívaní širokospektrálnych antibiotík, treba ešte myslieť na vírusovú, parazitickú a mykotickú infekciu (9). V rámci diferenciálnej diagnostiky nám môže pomôcť tzv. naproxénový test, t. j. podanie naproxénu 250 mg i. v. alebo 375 mg p. o. dvakrát denne, prípadne kortikoidov (ekvivalent 100 mg hydrokortizónu i. v.), ktoré vedú k zníženiu paraneoplastických teplôt 24 hodín od začiatku podávania (9). Tento test má vysokú senzitivitu aj špecifitu (10). Kontraindikáciou podania naproxénu je okrem alergie anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácia vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe nesteroidnými antiflogistikami, ďalej aktívny alebo rekurentný peptický vred, ťažká porucha funkcie pečene alebo obličiek, závažné srdcové zlyhávanie, tretí trimester gravidity a dojčenie (14). Naproxén je účinnejší ako kortikoidy. Neovplyvní infekčné a reumatické teploty (15).

Pri malignitách môžu byť, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť febrilit, elevované markery zápalu (16). Snažiť sa diagnostikovať príčinu febrilit podľa zápalových parametrov ale nie je veľmi spoľahlivé (16).

Zápalové parametre pri malignitách

C-reaktívny proteín

Vo vzťahu C-reaktívneho proteínu (CRP) a aktívnej malignity je treba pamätať na tieto fakty:

- Neexistuje jednoznačná korelácia medzi aktívnou malignitou a CRP (17).
- CRP môže byť zvýšené pri primárnych malignitách ezofágu, ezofago-gastrickej junkcie, kolorekta, pečene, pankreasu, prostaty, močového mechúra, vaječníkov, krčka maternice, pri melanóme a tymóme v akýchkoľvek štádiách, ďalej pri neresekabilnom malobunkovom karcinóme pľúc, neresekabilnom karcinóme pankreasu, neresekabilnom karcinóme žľazových ciest a metastatickom poškodení mozgu. Pri iných malignitách alebo iných štádiách malignít CRP zvýšené nebýva (17).
- CRP môže byť pri aktívnej malignite vysoko pozitívne, ale obvykle nepresahuje hladinu 100 mg/l (17).
- Elevácia CRP v dôsledku malignity je obvykle zlým prognostickým faktorom (17).

Tab. 2. Diagnostické kritériá paraneoplastických febrilit (9)

teploty aspoň raz do dňa vystúpia nad 37,8°C
febrility trvajú dlhšie ako 2 týždne
prítomnosť infekcie sa nepotvrdí napriek intenzívnym fyzikálnym, laboratórnym a zobrazovacím vyšetreniam
absencia alergickej alebo potransfúznej reakcie
teploty nereagujú na minimálne sedemdňovú empirickú antibiotickú kúru
naproxénový test je pozitívny (teploty výrazne klesajú až vymiznú do 24 hodín od podania naproxénu (odporúča sa 250 mg à 12 h i. v. alebo 375 mg a 12 h p. o. počas troch dní))

- Ak je CRP zvýšené v dôsledku malignity, pri vhodnej onkologickej liečbe, ktorá vedie k regresii ochorenia, CRP obvykle klesá (17).

Prokalcitonín

Prokalcitonín môže byť (ale aj nemusí!) pri aktívnej malignite vysoko pozitívny v týchto prípadoch:

- Ak ide o generalizáciu akejkoľvek malignity (čo sa obvykle prejavuje mnohopočetnými metastázami) (18).
- Pri malobunkovom karcinóme pľúc (19).
- Pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy (20).
- Pri akomkoľvek aktívnom neuroendokrinnom tumore (18).
- Je pravdepodobné, že aj pri nemalobunkových karcinómoch pľúc (21, 22).

Z ostatných zápalových parametrov, ktoré sú ale značne nešpecifické, môžu byť elevované aj α -2-makroglobulín (pri hematologických malignitách a hepatocelulárnom karcinóme (HCC – hepatocellular carcinoma)), α -1-kyslý glykoproteín (pri HCC a metastatickom postihnutí pečene), α -1-antitrypsín, ceruloplazmín, feritín (pri hematologických malignitách, najmä histiocytóze X), sedimentácia (pri leukémiách, lymfómoch, mnohopočetnom myelóme) a IL 6 (pri niektorých lymfómoch) (16).

Podobne ako aj pri onkomarkeroch, ani zápalové markery nie sú určené na spoľahlivú diagnostiku malignity, a na rozdiel od onkomarkeroch ani na sledovanie aktivity ochorenia (16).

Infekčná horúčka pri malígnych ochoreniach

Infekčná horúčka pri malígnych ochoreniach môže vzniknúť v situácii, keď je imunitný systém oslabený chemoterapiou alebo užívaním kortikoidov a je nevyhnutná okamžitá liečba. Horúčka môže byť aj klinickým prejavom onkologického ochorenia ako symptóm. Ide o dve úplne odlišné situácie, ktoré sa môžu vyskytnúť u jedného pacienta, vyžadujúce si odlišný terapeutický postup (1).

Syndróm podobný chrípke (Flu-like syndrome)

Ide o výstup teploty nad 38 °C, ktorý sprevádza bolesť hlavy, únava, artralgie, myalgie. Má mnoho príčin. Jednou z nich je aj nežiaduci efekt protinádorovej liečby. Väčšinou odznievajú v priebehu 48 hodín a dobre reagujú na podanie nesteroidného antiflogistika a bežné antipyretiká. Vyskytuje sa po IFN, faktore stimulujúcom granulocytárne kolónie, monoklonálnych protilátkach, bisfosfonátoch, po bleomycíne, cytarabíne, dakarbazíne a gemcitabíne (23).

Febrilná neutropénia

Je definovaná ako výstup orálnej teploty nad 38,3 °C alebo dva výstupy axilárne nad 38 °C v priebehu dvoch hodín, pričom absolútny počet neutrofilov je pod hranicou $0,5 \times 10^9/l$ alebo sa takýto pokles očakáva. Pokles neutrofilov je vyvolaný chemoterapiou a priemerne trvá 6 – 8 dní. Stupeň neutropénie závisí od použitého chemoterapeutického režimu (24).

Febrility pri tumoróznom poškodení centrálného nervového systému (CNS)

Pri tumoróznom poškodení hypotalamu, termoregulačného centra, môžu nastať febrility pôsobením TNF- α a IL-1 β (25).

Postradiačné febrility

Po ožarovaní hrudníka môžu vzniknúť akútna perikarditída (26), pneumonitída (27) alebo mediastinitída (28), ktoré sa môžu prejavovať aj febrilitami.

Adrenálna kríza

Kortikoidy sa v onkológii používajú v rámci rôznych indikácií, napr. ako liečba hematologických malignít, urgentných stavov (napr. antiedematózna liečba pri edéme mozgu), paliatívnych stavov (napr. bolesti pri kostných metastázach) či ako primárna liečba autoimunitne sprostredkovanej imuno-terapeutickej toxicity (9, 29). Pri ich užívaní môže dôjsť k indukcii adrenálnej insuficiencie, ktorá môže prerásť až do adrenálnej krízy, ktorá sa môže prejavovať i febrilitami (29).

Potransfúzna reakcia

Onkologické ochorenia vedú často k anémii, obvykle k anémii chronickej chorôb. Pri podávaní transfúzie sa môže objaviť febrilita ako včasný nežiaduci účinok (9).

Záver

Horúčka je symptóm, ktorý sprevádza v tele mnoho chorobných procesov. U onkologických pacientov môže byť metabolickým prejavom rozbehnutého nádorového ochorenia. V takom prípade sa označuje ako paraneoplastická horúčka. Jej diagnostika je pomerne zdlhavá, finančne náročná a vyžaduje si skúseného lekára, keďže treba vylúčiť iné príčiny, najmä infekčné, ktoré spôsobujú febrility štatisticky najčastejšie. Okrem paraneoplastickej horúčky sa pri aktívnej malignite môžu vyskytovať aj febrility inej etiológie: infekčná horúčka, ktorá vznikne z dôvodu oslabenia imunity organizmu pri protinádorovej liečbe, syndróm podobný chrípke, čo je stav vznikajúci ako jeden z nežiaducich účinkov protinádorovej liečby a ktorý obvyčajne odznie do 48 h aj bez podania antipyretík, febrilná neutropénia, keď prudko klesá počet neutrofilov k takmer nulovým hodnotám, rovnako v dôsledku podania protinádorovej liečby, následkom čoho objavujú sa febrility infekčnej etiológie, febrility pri tumoróznom poškodení CNS (termoregulačného centra hypotalamu), postradiačné febrility (pri postradiačnej perikarditíde, pneumonitíde, mediastinitíde), febrility po podaní rôznych chemoterapeutík, febrility pri adrenálnej kríze pri užívaní glukokortikoidov a potransfúznej reakcii.

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

LITERATÚRA

- Malejčíková M. Telesná teplota a onkologické ochorenia. *inVivo*. 2021; 9(3):92-97.
- Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med*. 2013; 368(3):197-199.
- Hrubíšková K, Jeseňák M, Payer J. Čo sa skrýva za autoinflamáciu? *Vnitř Lék*. 2020; 66(3):e13-e21.
- Culver EL, Bateman AC. General principles of IgG4-related disease. *Diag Histopathol*. 2013; 19(4):111-118.
- Feketeová J. Castlemanova choroba. *inVivo*. 2019; 7(1):116-123.
- Bodel P. Generalized perturbations in host physiology caused by localized tumors. *Tumors and fever*. *Ann NY Acad Sci*. 1974; 230:6-13.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86:26-38.
- Fernandes e Santana L, de Sousa Rodrigues M, de Araújo Silva MP, et al. Fever of unknown origin – a literature review. *Rev Assoc Bras*. 2019; 65(8):1109-1115.
- Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005; 13(11):870-877.
- Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(3):292-294.
- Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*. 2001; 92(6 Suppl):1684-1688.
- Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, et al. Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*. 1997; 127(3):186-194.
- Nehaj F, Mokáň M, Sokol J. Maligné lymfómy. *inVivo*. 2019; 7(1):98-103.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018; 9(1):143-150.
- Chang JC. Antipyretic effect of naproxen and corticosteroids on neoplastic fever. *J Pain Symptom Manage*. 1988; 3(3):141-144.
- Koporcová J. Súčasná laboratórna diagnostika zápalových stavov. *inVivo*. 2015; 3(1):36-38.
- Wang C-S, Sun C-F. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*. 2009; 32(5):471-482.
- Durnaš B, Wątek M, Wollny T, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *OncoTargets Therapy*. 2016; 9:469-475.
- Ichikawa K, Watanabe S, Miura S, et al. Prognostic significance of procalcitonin in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2022; 11(1):43-52.
- Trimboli P, Giovannella L. Procalcitonin as Marker of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33(2):204-210.
- Kajikawa S, Ohashi W, Kato Y, et al. Prognostic impact of serum procalcitonin in non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2021; 107(5):385-391.
- Ermayanti S, Afriani A, Firdaus DB. Tricky sepsis biomarker: Extremely high procalcitonin in squamous cell lung cancer with doubtful infection. *Respirology Case Reports*. 2023; 11(10):e01210.
- Mechl Z, Brančíková D. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Med Pro Praxi*. 2009; 6(6):325-329.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5):v111-v118.
- Kennedy RH, Silver R. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS. In: Pfaff D, Volkow N. (eds) *Neuroscience in the 21st Century*. Springer: New York; 2015: 1-41. ISBN 978-1-4614-6434-1.
- Tingle LE, Molina D, Calvert CW. Acute pericarditis. *Am Fam Physician*. 2007; 76(10):1509-1514.
- Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13(3):333-345.
- Jain N, Chauhan U, Kumar Puri S, et al. Fibrosing mediastinitis: when to suspect and how to evaluate? *BJR|Case Reports*. 2016; 2(1):20150274.
- Goodman RS, Johnson DB, Balko JM. Corticosteroids and Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(14):2580-2587.
- Kašperová S, Tarabčáková L, Kašperová B, et al. Horúčka neznámeho pôvodu. *Interná Med*. 2020; 20(3):123-127.
- Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(3):280-284.

Aktuální trendy v léčbě astmatu

Samuel Genzor

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc a LF UP Olomouc

Centrum digitálního zdravotnictví FN Olomouc a LF UP Olomouc

Astma bronchiale je vysoce prevalentní respirační onemocnění, které při nedostatečné či neefektivní léčbě snižuje kvalitu života pacientů. Základem terapie jsou inhalační glukokortikoidy, optimálně ve fixní kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2-agonisty. V případě nedostatečného efektu je možné zvážit navýšení dávky inhalačního glukokortikoidu, přidání antileukotrienu či přidání dlouhodobě působících anticholinergik. Pacient s nedostatečně kontrolovaným astmatem na maximalizované paušální léčbě má být odeslán k precizní diagnostice a úpravě medikace do specializovaného centru pro léčbu obtížně léčitelného astmatu. Zde je také vyhodnocena indikace k podání biologické/cílené léčby.

Klíčová slova: astma bronchiale, aktuální doporučení, cílená léčba.

Modern trends in asthma treatment

Asthma bronchiale is a highly prevalent respiratory disease that reduces the quality of life of patients if the treatment is insufficient or ineffective. The mainstays of therapy are inhaled glucocorticoids, optimally in a fixed combination with long-acting beta-2-agonists. In case of insufficient effect, it is possible to consider increasing the dose of inhaled glucocorticoid, adding an antileukotriene, or adding long-acting anticholinergics. A patient with insufficiently controlled asthma on maximized treatment should be referred for precise diagnosis and medication adjustment to a specialized center for the treatment of difficult-to-treat asthma. The indication for the administration of biological/targeted treatment is also evaluated here.

Key words: bronchial asthma, current recommendations, targeted treatment.

Úvod

Průduškové astma je heterogenní onemocnění, které je obvykle provázeno chronickým zánětlivým postižením dýchacích cest (1). Součástí definice je přítomnost respiračních symptomů s variabilní intenzitou – zejména přítomnost expiračních pískotů, tíhy na hrudi a kašle. Kolísání intenzity příznaků je provázeno rovněž variabilní obstrukcí dýchacích cest. K diagnostice bronchiální hyperreakivity, která je nedílnou součástí diagnózy astmatu jsou používány bronchomotorické testy.

Údaje o prevalenci astmatu, v běžné populaci jsou extrémně variabilní (1–29%), vyšší výskyt onemocnění je v rozvinutých zemích (2, 3). V posledních desetiletích je zaznamenáván nárůst výskytu tohoto onemocnění (3). Předpokládanou příčinou je zejména zlepšení dostupnosti a přesnosti diagnostických metod, pravděpodobný je však také podíl zhoršující se kvality ovzduší (4, 5).

Princip léčby astmatu je stupňovitý – viz tabulka 1, přičemž cílem léčby je prevence exacerbací a ústup klinických potíží. Základem léčby zůstávají u všech fenotypů a tíží astmatu inhalační glukokortikoidy. Nepodkročitelnou podmínkou účinné terapie je správné stanovení diagnózy astmatu a vyloučení anebo maximalizace terapie komorbidit (srdeční selhání, gastroesofageální reflux, poruchy dýchání ve spánku, obezita). Efekt léčby má být pravidelně vyhodnocován s eskalací či de-eskalací dle dlouhodobé kontroly astmatu. Poměrně novým tématem v oblasti bronchiálního astmatu je možnost dlouhodobé klinické remise, tj. úplné vymizení příznaků astmatu na 1 rok a více. Podle dostupných dat pravděpodobně k tomuto dochází v průběhu pětiletého sledování přibližně u 15 % pacientů s lehkým astmatem (1). Naopak přibližně u 5 % pacientů se nedaří udržet dobrou kontrolu nad astmatem ani na 4. stupni léčby a je potřebné jejich včasné odeslání do specializovaného centra (1).

doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc a LF UP Olomouc

samuel.genzor@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(8):513-516

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2024

Článek přijat po recenzích: 21. 10. 2024

Tab. 1. Doporučení stupňovitě léčby astmatu – podle GINA 2024 (1)

Léčba astmatu – preferované doporučení dle GINA		
Tíže astmatu	Preferovaná základní léčba	další léčebné možnosti (s nižší evidenci o účinnosti)
Stupeň 1 + 2 (lehké intermitentní a lehké perzistující astma)	IKS + formoterol dle potřeby při klinických potížích	antileukotrieny alergenová imunoterapie
Stupeň 3 (středně těžké perzistující astma)	Nízká dávka IKS + LABA – denní podávání	středně vysoká dávka IKS + antileukotrieny + alergenová imunoterapie
Stupeň 4 (těžké perzistující astma)	Středně vysoká až vysoká dávka IKS + LABA	+ LAMA + antileukotrieny + alergenová imunoterapie
Stupeň 5 (těžké refrakterní astma/obtížně léčitelné astma)	Vysoká dávka IKS+LABA + LAMA. Referování do specializovaných center se zvážením cílené léčby	+ azithromycin + antileukotrieny + p. o. glukokortikoidy jako poslední léčebná možnost

Pacienti s astmatem jsou velmi heterogenní, a proto existuje velký počet různých klinických fenotypů. Alergické eozinofilní astma je nejčastějším fenotypem a jejich diagnostika obvykle nečiní výraznější obtíže. Typická je anamnéza (osobní i rodinná) alergických nemocí (ekzém, alergická rinitida, potravinové alergie). Současně je obvykle přítomna elevace markerů eosinofilního zánětu (periferní eozinofilie, zvýšená frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu, eozinofily v bronchoalveolární laváži a indikovaném sputu). U těchto pacientů je obvykle dobrá klinická odpověď na inhalační glukokortikoidy (IKS), případně další terapii zaměřenou proti alergickému zánětu (antileukotrieny, antihistaminika, alergenová imunoterapie), včetně biologické léčby omalizumabem (anti-IgE – viz níže) (6). Nealergické astma se dále dělí na eozinofilní, neutrofilní a paucigranulocytové. Eozinofilní nealergické astma je rovněž obvykle charakteristické dobrou odpovědí na inhalační glukokortikoidy a další terapii obdobně jako astma alergické eozinofilní. V případě opakovaných exacerbací či potřebě chronické kortikoterapie může být výhodné použití biologické léčby zaměřené proti interleukinu-5 a jeho receptoru (zejména mepolizumab, reslizumab, benralizumab – viz dále) či IL-4 a IL13 (dupilumab) (7). Hůře léčitelné fenotypy astmatu jsou astma neutrofilní a pauciimunní. U neutrofilního astmatu převažují v bronchoalveolární laváži či indukovaném sputu neutrofilie, u astmatu s paucigranulocytového nacházíme minimum zánětlivých buněk v laváži. Tyto fenotypy se vyskytují častěji u astmatu s počátkem v dospělém věku (adult-onset asthma) a u žen. Jeho podíl na celkovém počtu pacientů je minoritní, pravděpodobně kolem 10–15 % (8). Klinická odpověď na terapii zaměřenou na Th2-mediovaný zánět (IKS, antileukotrieny, anti-IL5, anti-IL4, anti-IL13) je častěji nedostatečná. V případě těžkého astmatu s opakovanými exacerbacemi byly u těchto pacientů velmi omezené terapeutické možnosti. Nadějným lékem, který zasahuje do několika signálních drah, je tezepelumab. Jeho použití může být výhodné jak pro pacienty s eozinofilním astmatem s nedostatečnou odpovědí na Th-2 zaměřenou farmakoterapii, tak i pro pacienty s neutrofilním a paucigranulocytovým astmatem.

Inhalační léčba

Inhalační léčba je základním kamenem léčby astmatu. K zajištění optimálního efektu je potřebná dobrá adherence pacienta a správná inhalační technika. Z toho důvodu je potřebné věnovat maximum úsilí

k edukaci pacienta o použití svého inhalátoru. Neméně důležitá je volba optimálního inhalačního systému, který bude pacient schopen správně použít (9). Dostupné jsou inhalační systémy v podobě tlakové lahvičky (metered-dose inhaler – MDI), jemné mlžiny (soft-mist-inhaler – SDMI; v léčbě astmatu dostupné pouze tiotropium do volné trojkombinace s IKS/LABA) či práškových inhalátorů (dry powder inhaler – DPI). Různé typy inhalátorů vyžadují odlišnou rychlost nádechu (minimální i optimální), proto je vhodné ověřit, zda pacient opravdu zvládne léčivo správně a efektivně inhalovat. Podle typu inhalačního systému se taktéž liší velikost emitovaných částic. V případě potíží s koordinací vdechu je možné použít u některých typů inhalátorů (MDI a SMI) spacer. U pacientů s těžkým astmatem může být výhodné taktéž podávání léčiv domácím nebulizátorem (zejména mukolytická a bronchodilatační léčba).

Inhalační glukokortikoidy jsou podle aktuálně platného doporučení GINA v preferované fixní kombinaci s formoterolem. Formoterol je výhodný z hlediska farmakokinetiky – řadí se totiž mezi dlouhodobě působící beta-2-agonisty (long-acting beta-2-agonists = LABA) s rychlým nástupem účinku. Maximum jeho působení lze zaznamenat již v průběhu několika minut a délka trvání účinku je až 12 hodin (10). Jeho kombinace s IKS je doporučena i v případě lehkého intermitentního astmatu, kde je podávána dle potřeby – při potížích pacienta. Použití samotných rychle působících beta-2-agonistů (short acting beta-2-agonists = SABA; např. salbutamol) již není doporučováno. Nadužívání SABA, které je logickým důsledkem nedostatečné kontroly nad astmatem vede ke zvýšenému výskytu akutních exacerbací i zvýšení celkové mortality (11). Alternativně je možné za určitých okolností akceptovat použití SABA v kombinaci s inhalačním glukokortikoidem užitým po každé inhalaci SABA. Použití fixní kombinace IKS/LABA již od 1. stupně léčby astmatu snižuje počet exacerbací a zlepšuje kontrolu symptomů (12). V případě použití fixních kombinací lze očekávat lepší adherenci pacientů k léčbě než při použití volné lékové kombinace (13). Aktuálně probíhají studie ke zjištění účinnosti léčby fixní kombinace IKS/SABA (budesonid/albuterol) (14).

Přidání dlouhodobě působících anticholinergik (long-acting muscarinic antagonists = LAMA) je doporučováno od 4. stupně léčby astmatu (tj. těžké astma). Kromě bronchodilatačního efektu byl u těchto léčiv prokázán také protizánětlivý účinek mediovaný blokací receptoru M3 acetylcholinu (15). Tento receptor je přítomen jak v bronchiální stěně,

tak v zánětlivé celilizaci (přirozené lymfoidní buňky typu II, neutrofilů). Po použití LAMA byl prokázán pokles lokální produkce leukotrienu B₄, interleukinu-6 a 8 a dalších parakrinních působků. Velmi výhodná je farmakodynamická interakce s inhalačními glukokortikoidy na úrovni vnitrobuněčné signalizace (16). Příznivý je taktéž synergistický účinek LABA a LAMA na bronchodilataci. Podávání LAMA lze akceptovat ve volné kombinaci s IKS/LABA (zejména tiotropium), velmi výhodné zejména s ohledem na adherenci k léčbě u pacientů z klinické praxe je ale použití fixních preparátů IKS/LABA/LAMA. Přehled dostupných fixních kombinací a jejich lékové formy jsou shrnuty v tabulce 2.

Biologická (cílená) léčba

Biologická neboli cílená léčba astmatu využívá použití monoklonálních protilátek se specifickou vazbou na vybraný cílový protein/receptor. Dostupné jsou i molekuly, které se účinně vážou na několik efektorových proteinů. K indikaci všech preparátů je nutné odeslání pacienta do specializovaného centra pro obtížně léčitelné astma a precizní dokumentace proběhlých exacerbací a jejich léčby.

První biologikum používané v léčbě obtížně léčitelného astmatu byl omalizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku se selektivní vazbou na imunoglobulin E. Jeho účinek spočívá ve snížení cirkulujících hladin IgE a potlačení exprese receptorů pro IgE na efektorových buňkách (bazofily, žírné a dendritické buňky). Tato léčivá látka je podávána jako subkutánní injekce, podmínkou k úhradě zdravotním pojištěním je alergie na celoroční vzdušný alergen, 2 a více těžké exacerbace za posledních 12 měsíců a hladina celkového IgE 30–1500 IU (6–11 let) anebo 30–700 IU (nad 12 let věku). Indikací dle úhradových kritérií je i potřeba dlouhodobé systémové kortikoterapie (nad 5 mg prednisonu/ekvivalentu po dobu 6 a více měsíců). Při správné indikaci výrazně snižuje počet akutních exacerbací a snižuje celkovou spotřebu systémových glukokortikoidů (17). Mezi další možné indikace jeho použití patří chronická alergická rhinosinitida s nosními polypy bez reakce na konvenční léčbu a chronická spontánní utrikárie.

Nežádoucí účinky mohou zahrnovat pyrexie, místní reakce; bolesti hlavy, kloubů a nadbřišku, synkopy, závratě. Méně časté jsou spavost, posturální hypotenze, zhoršení kašle, alergický bronchospasmus. Vzácně byly zaznamenány parazitární infekce a poruchy imunitního systému (včetně ojedinělých případů vzniku systémového lupus erythematoses) (17).

V České republice jsou dále dostupné dvě protilátky proti interleukinu-5 (IL-5), a to mepolizumab a reslizumab. Jejich vazba na IL-5 inhibuje produkci a přežívání eosinofilů. Opět se jedná o humanizované monoklonální protilátky. Úhrada zdravotním pojištěním v ČR je stanovena pro pacienty s 4 a více těžkými exacerbacemi astmatu za posledních 12 měsíců anebo potřebu dlouhodobé (6 a více měsíců) systémové kortikoterapie s dávkou prednisonu 5 mg anebo jeho ekvivalentem. Současně musí být splněna podmínka 300 a více eosinofilů v mikrolitru krve pro mepolizumab a 400 a více eosinofilů pro reslizumab. Mepolizumab má kromě toho i mimoplicní indikace k použití – a to jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou chronickou rhinosinitidou s nosní polypózou. Dále je možné indikovat jeho použití jako přídatnou léčbu pro pacienty ve

Tab. 2. Fixní lékové kombinace IKS/LABA/LAMA dostupné v České republice pro léčbu astmatu

Fixní lékové kombinace v léčbě astmatu	Dostupné lékové formy
Beklometason-formoterol-glykopyrronium	MDI, DPI (systém NEXThaler)
Mometason-indakaterol-glykopyrronium	DPI (kapsle)
Flutikason-vilanterol-umeclidinium	DPI (systém Elipta)
Budesonid-formoterol-glykopyrronium	MDI, lze indikovat pouze u pacientů s překryvem s CHOPN

věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou. Analogickou indikací je přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereozinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny. Jak mepolizumab, tak i reslizumab jsou léčiva podávána nitrožilní infuzí. Nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby mohou zahrnovat bolesti zad, kloubů, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest, dále herpes zoster, případě hypersenzitivní reakce. Obecně je preparát velmi dobře tolerován. Výskyt parazitárních infekcí nepřesahoval incidenci v obecné populaci, pochopitelně však pacient s aktivní parazitární infekcí musí být před nasazením této léčby vyléčen (17).

Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na alfa podjednotku receptoru pro IL-5. Obdobně jako protilátky proti IL-5 snižuje počet periferních eosinofilů a vede k jejich apoptóze. Indikační kritéria jsou shodná s mepolizumabem. Spektrum nežádoucích účinků je velmi podobné jako v případě anti-IL-5 léčby (17).

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka, která inhibuje signální dráhu interleukinu IL-4 a interleukinu IL-13. Blokace dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede k poklesu řady mediátorů zánětu typu T₂. Pacienti s těžkým refrakterním astmatem musí splnit obdobné kritéria jako v případě mepolizumabu (absolutní počet eosinofilů v 1 mikrolitru periferní krve nad 300 a/nebo FeNO \geq 25 ppb a v obou případech nejméně 2 těžké exacerbace astmatu zdokumentované za posledních 12 měsíců (navzdory vysokým dávkám IKS a přidané udržovací léčbě). U pacientů užívajících 5 a více mg prednisonu/jeho ekvivalentu denně po dobu 6 a více měsíců je postačující eosinofilie nad 150/mikrolitr a/nebo FeNO \geq 25 ppb. Je rovněž vysoce účinný v případě chronické rhinosinitidy s nosními polypy, přičemž v této indikaci je t.č. preferovaným biologikem. Dupilumab může být také zajímavou léčebnou alternativou u chronické eozinofilní mediotitidy (off-label indikace s nutností schválení revizním lékařem). V obou případech léčbu indikuje otorhinolaringolog ve spolupráci s pneumologem (18). Nežádoucí účinky zahrnují lokální reakce v místě vpichu, herpetické infekce, infekce oka a další oftalmologické komplikace (konjunktivitida, blefaritida, suché oko a jiné). Vzácně se mohou vyskytovat paradoxní hyperoosinofilní stavy včetně jejich komplikací (eozinofilní pneumonie, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) (19).

Tezepelumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na tymický stromální lymfopoetin (TSLP). TSLP je tzv. alarminový cytokin, který vyvolává komplexní imunitní kaskádu vedoucí k udržování chronického zánětu a dysfunkci hladkého svalstva průdušek. Produkce alarminových cytokinů (TSLP, dále IL-25 a IL-33 – viz

níže) probíhá na úrovni epitelu. TSLP přímo stimuluje mastocyty k produkci T2 cytokinů, současně ale také stimuluje interakci bronchiálního epitelu s imunokompetentními buňkami. Podílí se tedy na aktivaci eozinofilního i non-eozinofilního typu zánětu. Blokace tohoto proteinu se ukázala jako vysoce efektivní cesta léčba těžkého refrakterního astmatu – eozinofilního i non-eozinofilního (20). V ČR je nyní dostupná v programu časného přístupu po schválení revizním lékařem plátce.

Preparát je obvykle dobře tolerován, spektrum nežádoucích účinků zahrnuje místní reakce (subkutánní podání), respirační a jiné infekce, pruritus a vzácně také anafylaktické reakce (21).

Interleukin-33 (IL-33) je produkován zejména fibroblasty a epiteliálními a endoteliálními buňkami plic, jeho produkce je však prokázána také z pokožky a gastrointestinálního traktu. Je ligandem pro interleukin-1RL1, který je exprimován zejména na buňkách vrozené imunity a Th2 lymfocytech. Monoklonální protilátkou blokující IL-33 je itepekimab. Jeho účinnost je testována v probíhajících studiích fáze 2 a 3. Podle dostupných výsledků je léčivo vhodné pro pacienty s eozinofily nad 300 v 1 mikrolitru, pacienti s nižším počtem eozinofilů z jeho podání neprofitovali (22).

Interleukin-25 se jeví jako další možný terapeutický cíl v léčbě těžkého refrakterního astmatu. Tento cytokin aktivuje Th2 buňky, bazofily, eozinofily a mastocyty. Pravděpodobně se také podílí na neoangiogenezi a remodelaci dýchacích cest. Humanizovaná monoklonální protilátka brodalumab (již schválená pro léčbu refrakterní psoriázy), která blokuje jeho účinek je nyní předmětem klinického zkoumání, studie fáze 2 zatím nepřinesly pozitivní zprávy o jeho účinnosti v případě astmatu (23).

Závěr

Cílem léčby astmatu je plná kontrola symptomů a prevence exacerbací. Pro adekvátní léčbu je potřebná precizní diagnostika s vyloučením jiných nemocí, které mohou astma bronchiální připomínat, případně diagnostika a léčby komorbidit, které kompenzaci astmatu dále zhoršují. U části pacientů se nedaří dosáhnout plné kontroly nad nemocí při použití konvenčních léčebných postupů. V takovém případě je potřebné včasné odeslání pacienta do centra pro obtížně léčitelné astma, kde je možné indikovat cílenou léčbu. Většina dostupných biologik cílí na eozinofilní zánět dýchacích cest, pro pacienty s méně častým neeozinofilním astmatem může být zváženo podání tezepelumabu (v programu časného přístupu).

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

LITERATURA

- Global strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Main Report 2024. Available from <https://ginasthma.org/2024-report/> (cit. 25. 8. 2024).
- Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022 Sep 15;60(3):2102865
- Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1569-1580.
- Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):5-15.
- Molnár D, Gálffy G, Horváth A, et al. Prevalence of Asthma and Its Associating Environmental Factors among 6-12-Year-Old Schoolchildren in a Metropolitan Environment—A Cross-Sectional, Questionnaire-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 20;18(24):13403.
- Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:69-93.
- Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Aug;129(2):169-180.
- Peri F, Amaddeo A, Badina L, et al. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines*. 2023 Apr 20;11(4):1226.
- Janežič A, Locatelli I, Kos M. Inhalation technique and asthma outcomes with different corticosteroid-containing inhaler devices. *J Asthma*. 2020 Jun;57(6):654-662.
- Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, et al. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2009 Feb 1;22(1):44-9.
- Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1901872.
- Domingo C, Rello J, Sogo A. As-needed ICS-LABA in mild asthma: what does the evidence say?. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1729-37.
- Cusack RP, Satia I, O'Byrne PM. Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Aug;125(2):150-155. doi: 10.1016/j.anai.2020. 04. 009. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339657.
- Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma: a plain language summary of the MANDALA study. *Thorax*. 2024 Jan-Dec;18:17534666241232264.
- Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, et al. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci*. 2012 Nov 27;91(21-22):1126-33.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P et al. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2016 Feb 1;36:1-9.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1023-1042.
- Li T, Yin J, Yang Y, et al. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: current status, challenges, and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Jul-Dec;19(8):939-948.
- Kai M, Vion PA, Boussouar S, et al. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open*. 2023 Sep;9(3):e003300.
- Caminati M, Buhl R, Corren J, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy*. 2024 May;79(5):1134-1145. doi: 10.1111/all.15986.
- Chagas GCL, Xavier D, Gomes L, et al. Effects of Tezepelumab on Quality of Life of Patients with Moderate-to-Severe, Uncontrolled Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 Jun;23(6):287-298.
- Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1656-1668.
- Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting Downstream Type 2 Cytokines or Upstream Epithelial Alarmins for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1497-1505.

Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti

Silvie Rajnochová Bloudíčková, Anna Novotná

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Onemocnění ledvin je u pacientů s mnohočetným myelomem časté. Z důvodu nepříznivé prognózy nebyli pacienti s nezvratným selháním ledvin při mnohočetném myelomu akceptováni k transplantaci ledviny. Současné terapeutické režimy mnohočetného myelomu významně zlepšily přežití těchto pacientů, a proto jsou častěji referováni k transplantaci ledviny. Recentně publikovaná data podporují přístup, že určitá kohorta pacientů může z transplantace ledviny profitovat. Jedná se zejména o pacienty bez zásadních komorbidit s trvající remisí mnohočetného myelomu, součástí jehož léčby byla transplantací kostní dřeně. Je nezbytný multidisciplinární přístup s individualizovaným posouzením transplantability. Tento přehledný článek sumarizuje poznatky týkající se možnosti transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova: kritéria, mnohočetný myelom, nezvratné selhání ledvin, onemocnění ledvin, transplantace ledviny.

Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: current options

Kidney disease is common in patients with multiple myeloma. Due to an unfavourable prognosis, patients with end-stage kidney disease in multiple myeloma were not accepted for kidney transplantation. Current therapeutic options for multiple myeloma have significantly improved the survival of these patients, thus more individuals are being referred for kidney transplantation. Recently published data support that a certain cohort of patients may benefit from transplantation. These are mainly patients with stable remission of multiple myeloma, whose treatment included stem cell transplantation. A multidisciplinary approach with an individualised assessment of transplantability is necessary. This review summarises recent knowledge regarding the possibility of kidney transplantation in patients with multiple myeloma.

Key words: criteria, end-stage kidney disease, kidney transplantation, multiple myeloma, renal failure.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je maligní lymfoproliferativní onemocnění charakterizované klonální proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk v kostní dřeni, sekrecí monoklonálních imunoglobulinů (mIg) nebo jejich samotných řetězců, které se dají detekovat v krvi anebo moči, osteolytickým poškozením skeletu a útlakem fyziologické krevetvorby (1). MM představuje druhou nejčastější hematologickou malignitu v dospělé populaci s incidencí 6 případů na 100 000 v USA a Evropě, v České republice 4,8 případů na 100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 68 let u mužů a 70 let u žen (2).

V současnosti je MM za příznivých prognostických podmínek v době stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní léčby považován za kurabilní onemocnění (3). Terapeutické režimy založené na

kombinaci proteazomových inhibitorů nebo imunomodulačních látek a příp. monoklonálních protilátek s autologní transplantací kostní dřeně (autologous stem cell transplantation – ASCT) vedly k významnému zlepšení prognózy a přežití pacientů s MM (3, 7). Trvalé remise dosahuje 40 % nemocných s prognosticky příznivým MM a kolem 40 % žije více než 10 let od stanovení diagnózy. (4). V důsledku zlepšeného přežívání dochází k nárůstu počtu pacientů s MM a nezvratným selháním ledvin referovaných k transplantaci ledviny.

Onemocnění ledvin u pacientů s MM

Postižení ledvin je u MM velice časté. V době diagnózy je přítomno až u 50 % pacientů, z nichž 10 % potřebuje dialýzu (8, 9). Může se manifestovat formou akutní (acute kidney injury – AKI) nebo chro-

nické renální insuficience (chronic kidney disease – CKD). V případě AKI se jedná nejčastěji o nefropatii z lehkých řetězců (light chain cast nephropathy – LCCN). CKD může být podmíněno LCCN, amyloidózou, proliferativní glomerulonefritidou s monoklonálními depozity (proliferative glomerulonephritis with monoclonal deposits – PGNMID), monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) ve formě glomerulonefritidy s monoklonálními depozity lehkých řetězců (light chain deposition disease – LCDD) či vzácněji ve formě glomerulonefritidy s monoklonálními depozity těžkých řetězců (heavy-chain deposition disease – HCDD) (10). V USA dospěje to stadia nezvratného selhání ledvin (end stage kidney disease, ESKD) z důvodu onemocnění MM 0,8 % ze všech pacientů s CKD (11).

Pro iniciační léčbu MM u pacientů s onemocněním ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, jehož cílem je reparace a uchování renální funkce. Nové kombinované léčebné režimy s proteazomovými inhibitory a monoklonálními protilátkami vedly ke zlepšení renální funkce u cca. 70 % pacientů a cca 60 % pacientů přestalo být závislí na dialýze (12,13). Z pacientů podstupujících pravidelné dialyzační léčení mají pacienti s ESKD na podkladě MM nejvyšší mortalitu dosahující standardized mortality ratio (SMR) 30,4 (14). Dalšími nezávislými rizikovými faktory úmrtí u pacientů s renálním postižením je vyšší věk, frailty (syndrom křehkosti) a srdeční selhání (15).

Diagnostika MM

Hlavním znakem MM zůstává přítomnost mlg v séru anebo v moči. Samotná přítomnost mlg není podmínkou pro stanovení diagnózy, protože může být přítomen u relativně benigních onemocnění (monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), u závažných onemocnění, např. AL – amyloidózy, a u nenádorových stavů (1). Diagnóza MM je definována počtem klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 10 % nebo bioticky potvrzeným kostním nebo extramedulárním plazmocytomem a přítomností jedné nebo více známek poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk dle kritérií „CRAB“ International Myeloma Working Group (IMWG). „CRAB“ kritéria byla nově rozšířena o markery svědčící pro maligní proces, k nimž

patří: i) zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60 % (restrikce κ/λ lehkých řetězců), ii) poměr postižených/nepostižených volných řetězců v séru $\geq 100^3$, a iii) > 1 ložisko na NMR. (5, 6) Z hlediska diferenciální diagnostiky a indikace k zahájení terapie je nezbytné odlišit MGUS, doutnajícím myelom a MM (Tab. 1) (1).

Léčba MM

Nové léčebné režimy změnily přežití pacientů z mediánu 29 měsíců na přelomu milénia na současných 8–9 let (11, 16, 17). Nejlepší prognózu lze očekávat u pacientů s optimální indukční léčbou následovanou ASCT. Celý terapeutický postup zahrnuje vstupní indukční léčbu (režim s bortezomibem a/nebo lenalidomidem nebo thalidomidem), myeloablativní léčbu (1–2 ASCT, obvykle po vysokodávkovaném melfalanu) a udržovací léčbu (lenalidomid). Nicméně i pacienti, kteří dosáhnou hluboké kompletní remise, zůstávají v riziku relapsu a úmrtí na MM.

K detekci pacientů s progresivní formou MM jsou užívány skórovací systémy, jejichž součástí jsou cytogenetické markery. Pacienti s vysokým cytogenetickým rizikem mají vyšší pravděpodobnost časného relapsu MM, jeho progresu a přežitím kratším než 5 let. Naopak u pacientů s nízkým cytogenetickým rizikem lze očekávat dlouhodobé přežití (6).

V současnosti jsou používány v terapii MM tři skupiny léčiv, obvykle v kombinaci s kortikosteroidy: proteazomové inhibitory (např. bortezomib, carfilzomib), imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) a monoklonální protilátky (daratumumab, isatuximab, elotuzumab).

Účinnost léčby je hodnocena na základě standardní definice dle IMWG z r. 2011 (Tab. 2) a stanovení minimální reziduální choroby (MRD) dle IMWG z r. 2016. Na rozdíl od IMWG Česká myelomová skupina nyní doporučuje pro nejlepší dosaženou léčebnou odpověď používat pouze termín kompletní remise (CR), nikoli sCR. K monitoraci MRD, tedy dosaženého poklesu nádorové hmoty, se používá metodiky next generation průtokové cytometrie nebo molekulární genetiky (Tab. 3) (1, 6).

Transplantace ledviny u pacientů po terapii MM

Transplantace ledviny představuje standardní a z hlediska morbidity, mortality a kvality života preferovanou metodu léčby ESKD

Tab. 1. Srovnání kritérií MGUS, doutnajícího a mnohočetného myelomu dle IMWG; převzato z (1)

	MGUS	Doutnající myelom	MM
Koncentrace mlg v séru	< 30 g/l	≥ 30 g/l anebo počet klonálních plazmocytů v KD 10–59 %	přítomnost mlg v séru anebo v moči (bez specifické koncentrace)
Počet klonálních plazmocytů v KD	< 10 %		≥ 10 % anebo prokázán plazmocytom biopsií tkáně anebo < 10 % a mlg > 30 g/l a je přítomno orgánové poškození
Orgánové poškození	není a nejsou další symptomy	není a nejsou další symptomy	ano anebo jsou přítomny biomarkery malignity
Další kritéria	není přítomna jiná B – lymfoproliferativní choroba, AL – amyloidóza či choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiných typ poškození organismu mlg	—	symptomatický nesekreční myelom; infiltrace KD ≥ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu mlg, ale se známkami poškození orgánů

Zkratky: mlg – monoklonální imunoglobulin; KD kostní dřev

Tab. 2. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG; převzato z (6)

sCR (Stringent Complete Remission)	CR a normální výsledek vyšetření FLC v séra a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v KD dle IH nebo \leq 4barevné FACS
CR (Complete Remission)	Negativní výsledek IF séra i moči a normální počet plazmatických buněk v KD (\leq 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
V GPR (Very Good Partial Remission)	\geq 90% pokles původní koncentrace mlg v séru a mlg v moči $<$ 100 mg/24h nebo jen pozitivní výsledek IF séra či moči při již negativní ELFO
PR (Partial Remission)	\geq 50% pokles původní koncentrace mlg v séru a \geq 90 % pokles původní koncentrace mlg v moči nebo mlg v moči $<$ 200 mg/24h a \geq 50% zmenšení velikosti, event. plazmocytomu
MR (Minimal Remission)	25–49% pokles původní koncentrace mlg v séru a 50–89 % pokles původní koncentrace mlg v moči a 25–49% zmenšení velikosti, event. plazmocytomu
SD (Stable Disease)	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD (Progressive Disease)	\geq 25% nárůst původní koncentrace mlg, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu

Zkratky: sCR – přísná kompletní remise; FLC – volné lehké řetězce; CR – kompletní remise; VGPR – velmi dobrá parciální remise; PR – parciální remise; MR – minimální remise; SD – stabilní nemoc; PD – progresivní nemoc; KD – kostní dřev; IF – imunofluorescence; IH – imunohistochemie; FACS – průtoková cytometrie; ELFO – elektroforéza.

Tab. 3. Definice minimální reziduální choroby dle IMWG; převzato z (6)

Trvajcí MRD negativita	MRD negativita při vyšetření KD (FACS nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (CT/PET, event. MR/PET) trvajcí min. 1 rok
Flow MRD negativita (MRD negativita ověřená FACS)	absence fenotypově abnormálních konálních plazmatických buněk v aspirátu KD při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
NGS MRD negativita	absence klonu plazmatických buněk při vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
PET/CT plus MRD negativita	MRD negativita stanovená pomocí FACS nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při CT/PET vyšetření

Zkratky: KD – kostní dřev; NGS – next generation sequencing; FACS – průtoková cytometrie

(18). Historicky nebyli pacienti s MM k transplantaci ledviny obvykle akceptováni z důvodu rizika relapsu, ztráty štěpu, nepříznivé prognóze a obav z indukce relapsu MM a časné mortality imunosupresivní terapií používanou po transplantaci. Znalosti týkající se problematiky transplantace ledviny u pacientů s MM jsou proto velmi omezené a vycházejí především z kazuistických sdělení. Nové terapeutické postupy zlepšily prognózu, a proto se se otázka možnosti transplantace ledviny u těchto pacientů stala opět aktuální. Současným problémem je absence dlouhodobých dat a zkušeností transplantačních center s touto kohortou pacientů, neboť většina transplantací byla provedena v posledních pěti letech.

Dle historické analýzy dat z let 1986–2005 registru ERA-EDTA pacienti s ESKD pro MM, kteří byli léčeni dialýzou, měli medián přežití 0,91 roku v porovnání se 4,47 roky u non-MM pacientů. Pacienti s MM měli zároveň 2,77x vyšší riziko úmrtí, kdy nejčastější příčinou byla malignita (36 %), následována kardiovaskulárními onemocněními (17 %) a infekcemi (15 %) (19). Analýza dat z amerického registru USRDS a UNOS z let 2013–2017 ukázala, že v průběhu prvního roku od zahájení dialýzy zemřelo 44,4 % pacientů s diagnostikovaným MM. Pacienti s ESKD s MM, kteří podstoupili transplantaci ledviny, měli ale stejné přežití i přežití štěpu jako non-MM pacienti. (11) Podobné výsledky přinesla také data z registru ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), kdy SMR u pacientů s MM léčených transplantací bylo 2, zatímco nejvyšší bylo potvrzeno u potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění, PTLD (SMR 10,7), testikulárních (SMR 8,8) a renálních (SMR 7,8) malignit (14).

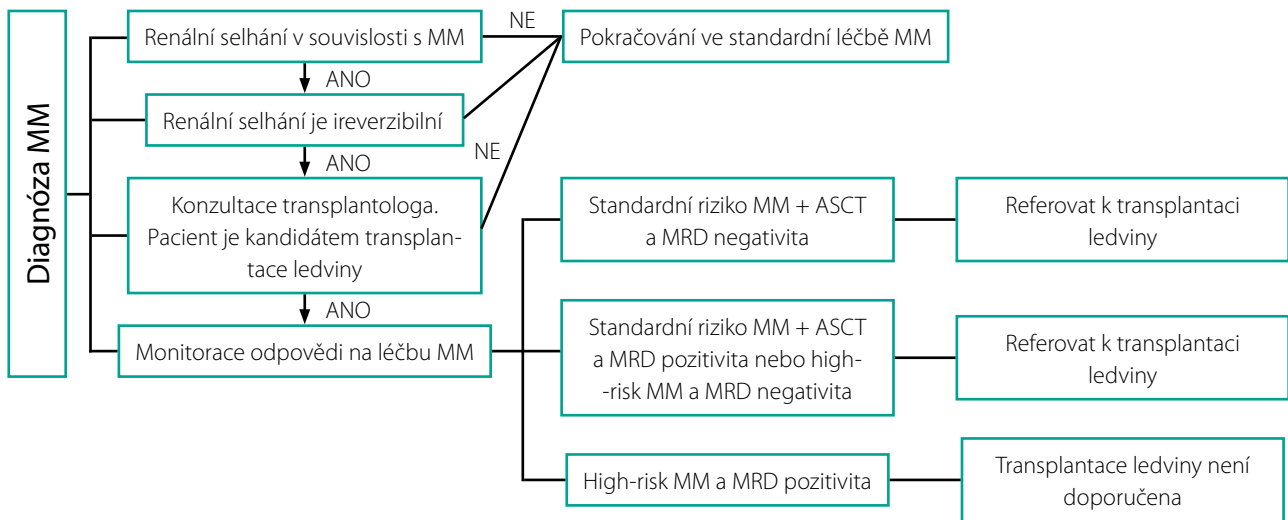
Nyní se úvaha o možnosti transplantace ledviny týká téměř výhradně pacientů s navozenou CR a negativní MRD, jejichž hlavní komorbiditou je ESKD. Ve většině případů tedy jde o mladší, jinak

„zdravé“ pacienti (17). MM patří mezi malignity s nejvyšším rizikem rekurence (30 %) po transplantaci ledviny (20, 21). Vzhledem k absenci jednotného předtransplantačního algoritmu pro detekci monoklonálních gamapatií, resp. MM, může být diagnóza MM stanovena až po transplantaci na základě biopsie štěpu, především u pacientů s nejasnou etiologií CKD (22).

Současná KDIGO doporučení plošně provedení transplantace ledviny u pacientů s ESKD pro MM nepodporují. Podporují ji pouze u pacientů, kteří podstoupili kurativní terapii MM a dosáhli trvalé remise (23). Je doporučeno akceptovat k transplantaci pacienty, kteří dosáhnou VGPR nebo lepší (CR, sCR) léčebné odpovědi a současně minimální „cancer free period“ (doba mezi remisí a možností provedení transplantace ledviny) 6 měsíců s velmi přísným sledováním aktivity onemocnění. Stále zůstává nezodpovězená otázka, jak definovat pacienty s nízkým rizikem relapsu MM po transplantaci, tj. s výbornou prognózou, a optimální délku trvání remise pro realizaci transplantace. Novým přístupem k určení prognózy pacienta je zhodnocení cytogenetického rizika stanovením MRD v kostní dřevě. Jednotlivci s MM s nízkým cytogenetickým rizikem mohou být zvažováni k transplantaci ledviny po alespoň 6 měsících od provedené ASCT, se středním cytogenetickým rizikem po 12 měsících po ASCT a pacienti s high risk cytogenetickým MM by vzhledem ke špatné prognóze by neměli být k transplantaci akceptováni (16, 17) (Obr. 1).

Je důležité si také uvědomit, že pacienti po léčbě MM jsou významně imunokompromitováni. Tento stav je podmíněn úrovní MM v době diagnózy, dobou dialyzační léčby, počtem předchozích cyklů chemoterapie, prekonkondičním režimem před transplantací a imunosupresivním režimem při/po transplantaci. Vzhledem k intenzivní expozici chemoterapie zůstávají vysoce předléčení pacienti v nejvyššímu riziku

Obr. 1. Doporučený algoritmus postupu u pacientů s mnohočetným myelomem a nezvratným selháním ledvin. Optimálním kandidátem transplantace ledviny je pacient, jehož léčba MM zahrnuje transplantaci kostní dřeně. Pacienti bez dosažení remise by neměli být k transplantaci ledviny indikováni, neboť rizika vyplývající z transplantace převyšují její benefit; převzato z (16)



rozvoje sekundárních malignit, které u nich přestávají nejčastější příčinou úmrtí po transplantaci ledviny (24).

Mnoho pacientů zejména vyššího věku má navíc další přidružená onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění), která zvyšují riziko morbidit a mortality primárně nesouvisějící s MM. Z tohoto důvodu by pacienti měli být před plánovanou transplantací ledviny pečlivě vyšetřeni na přítomnost komorbidit, které mohou mít negativní dopad na výsledek transplantace a mohou být i důvodem kontraindikace transplantace. Optimální nastavení imunosupresivní terapie po transplantaci ledviny není dosud jednoznačně definováno. Klíčová je multioborová spolupráce v rámci předtransplantační

i potransplantační péče s ohledem na imunosupresivní management, monitoraci aktivity MM a v případě relapsu volbu terapie MM (16).

Závěr

Publikovaná data ukazují, že definovaná skupina pacientů s ESKD a MM může z transplantace ledviny dobře profitovat, a proto by tito pacienti neměli být vylučováni z transplantační léčby pouze na základě anamnézy MM. Podmínkou akceptace k transplantaci je dosažení remise onemocnění, „cancer free perioda“ dle cytogenetického rizika a absence zásadních komorbidit. Pečlivé multioborové předtransplantační vyšetření je klíčové pro individualizované posouzení transplantability.

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

LITERATURA

- https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/
- Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin. Onkol.* 2017;30:35-42.
- Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014;124:3043-3051. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059
- Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transf. Hematol. Dnes.* 2018;(Supl.1):1-155.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:998-1009. doi: 10.1002/ajh.23810.
- https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/2023-transfuze-hematologie-dnes.pdf
- Rhee F, van, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*.2010;116:1220-1227. doi: 10.1182/blood-2010-01-264333.
- Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:2007-2017. doi: 10.2215/CJN.12231212.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
- Klomjit N, Leung N, Fervenfa F, et al. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2400-2411. doi: 10.1681/ASN.2020010054.
- Dykes K, Desale S, Javadi B, Miatlovich K, Kessler C. A New Reality for Multiple Myeloma Renal Failure: US Data Report on Kidney Transplant Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 May;22(5):e314-e320. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.002.
- Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. for the MYRE Study Group. Effect of high-cutoff hemodialysis vs. conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318: 2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.
- Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cut off versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib- based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019;6: e217-e228. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30014-6.
- Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(3):471-480. doi: 10.1681/ASN.2018090906.
- Decourt A, Gondouin B, Delaroziere JC, et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):431-441. doi: 10.2215/CJN.06290615.
- Huskey JL, Heilmann RL, Khamash H, et al. Kidney transplant in the era of modern therapy for multiple myeloma. *Transplantation.* 2018;102:1994-2001. doi: 10.1097/TP.0000000000002449.
- Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Aug 22;37(9):1616-1626. doi: 10.1093/ndt/gfaa361.

18. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):235-42. doi: 10.1038/ki.1996.307.
19. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1200-1206. doi: 10.1093/ndt/gfp679.
20. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Oct;26(4):261-79. doi: 10.1016/j.trre.2012.07.001.

21. Albugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev.* 2014;28:76-83. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.002.
22. Jakubov K, Kment M, Viklický O. Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny. *VnitřLék.* 2024;70(4):241-244. doi.org/10.36290/vnl.2024.047.
23. KDIGO, <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf>.
24. Fernandez-Caballero M, Salmeron D, Chirlaque MD, et al. Increasing therapy-related myeloid neoplasms in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest.* 2018; 49: e13050. doi: 10.1111/eci.13050.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



8x Vnitřní lékařství ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu praktických tabulek pro internisty

Cena předplatného na rok 2025

1 950 Kč (8 čísel/rok)

Objednávejte

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz



DRESS syndrom jako pravděpodobná příčina akutního poškození ledvin a kožního postižení u polymorbidní pacientky

František Novák¹, Jiří Vymětal², Petr Konvička³

¹Interní oddělení Podhorské Nemocnice Agel Bruntál

²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

³Gastroenterologické oddělení Nemocnice Agel Prostějov

DRESS syndrom (z anglického Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je závažnou pozdní reakcí na některá léčiva, která může být potenciálně životu nebezpečná. Projevuje se většinou celotělovým exantémem, změnami v krevním obrazu a postižením orgánů, především jater a ledvin. Zde popisujeme případ polymorbidní pacientky ve vyšším věku s kožním postižením a selháním ledvin po užívání alopurinolu, u níž včasná diagnostika a adekvátní léčba vedla k obnovení renálních funkcí. Zásadním diagnostickým ukazatelem byla eosinofilie.

Klíčová slova: DRESS syndrom, alopurinol, selhání ledvin, exantém, polymorbidita, eosinofilie.

DRESS syndrome as a probable cause of acute kidney injury and skin involvement in a polymorbid patient

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a severe late drug reaction, which can be potentially life threatening. It usually manifests itself as a whole-body exanthema, changes in blood count and organ involvement, especially the liver and kidneys. Here, we describe a case of a polymorbid elderly patient with skin involvement and renal failure related to the use of allopurinol. Early diagnosis and adequate treatment led to restoration of renal function. Eosinophilia was a crucial diagnostic indicator.

Key words: DRESS syndrome, allopurinol, renal failure, exanthema, polymorbidity, eosinophilia.

Úvod

DRESS syndrom (z anglického Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je závažnou pozdní reakcí na některá léčiva, která může být potenciálně životu nebezpečná (1). Začíná většinou nespecifickými příznaky, jako je slabost, svědění a horečky. Postupně se rozvíjí morbiliformní rash, difúzní exfoliace kůže, erythrodermie, může se objevit lymfadenopatie, abnormality krve a poškození dalších orgánů, jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, endokrinní systém apod. (2). V některých případech bývají zasaženy pouze viscerální orgány, postižení kůže chybí (3).

Incidence syndromu není zcela jasná, liší se v závislosti na druhu medikace a imunitním stavu pacienta. Odhadem je asi 1 případ na

10 000 podání léků (4). V jiných zdrojích lze najít údaje o incidenci 0,9/100 000 obyvatelstva, u hospitalizovaných se incidence udává v širokém rozmezí od 2,18 do 40/100 000 pacientů. Mortalita se popisuje od 3,8 % do 10 % (2, 5).

Rozvoj DRESS syndromu byl dokumentován u více než 40 druhů léčiv a s přibývajícím množstvím nových medikamentů narůstá i počet přípravků, po jejichž užití může dojít k této závažné reakci. Nejčastěji jsou s DRESS syndromem asociována antiepileptika (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital), sulfonamidy, dapson, nesteroidní antirevmatika, alopurinol, betalaktamová antibiotika, minocyklin a antiretrovirotika (6–12). Nicméně, v 10–20 % případů, se nedaří původce zjistit (13). Amoxicilin může DRESS vyvolat, ale většinou zhoršuje průběh syn-

dromu indukovaného jinými látkami (14). Nově byl DRESS popsán i po užívání dapagliflozinu (15).

Přesný mechanismus rozvoje DRESS syndromu není zcela jasný, ale za klíčové se považují 3 komponenty. První je genetická predispozice spojená s určitými alelami hlavního histokompatibilního komplexu HLA (Human Leukocyte Antigen) – např. alely HLA-B * 5701, HLA-B * 5801, HLA-DR3, HLADQ2 a ALA-A * 31:01 (16, 17). Další souvisí s metabolickými cestami odbourávání léčiv, při kterých dochází ke tvorbě kyslíkových radikálů poškozujících buňky a vedoucích k produkci signálních molekul stimulujících T lymfocyty a rozvoji imunitní odpovědi. Třetím je reaktivace HHV 6 (Human Herpes Virus 6) nebo jiných herpetických virů, která vede k zánětlivé odpovědi zprostředkované T lymfocyty způsobující poškození tkání. Latence od podání léčiva do rozvoje příznaků je vysvětlována dlouhou dobou nutnou k reaktivaci a amplifikaci virové replikace. Aktivované T lymfocyty produkují velké množství prozánětlivých cytokinů, především tumor necrosis faktor alfa, interleuin 6 a interferon gamma. Ty jsou zodpovědné za rozvoj generalizovaného zánětu a orgánová selhání (2).

Jak popsáno výše, zpočátku se DRESS syndrom projevuje nespecifickými prodromálními příznaky, jako je celková nevolle, pruritus a horečky. Později se rozvíjí postižení kůže a dalších orgánů. U většiny pacientů se příznaky objeví 2 až 6 týdnů po expozici léčivu, ale při opětovné expozici nebo u pacientů s chorobami krve a jater se mohou objevit dříve a ve větší intenzitě (2, 4).

Na kůži se většinou objevuje svědivý, rychle se šířící morbiliformní exantém. Nejprve zasahuje obličej, horní část trupu a horní, později i dolní, končetiny. Mohou se objevit i puchýřky až buly, otok obličeje, postižení sliznic (2, 18).

K hematologickým projevům patří leukocytóza, přítomnost atypických lymfocytů, trombocytopenie a anémie. V 60–70 % případů nacházíme eosinofilii (2). V některých případech se vyskytuje naopak leukopenie (lymfopenie), může se objevit i pancytopenie v rámci hemofagocytárního syndromu.

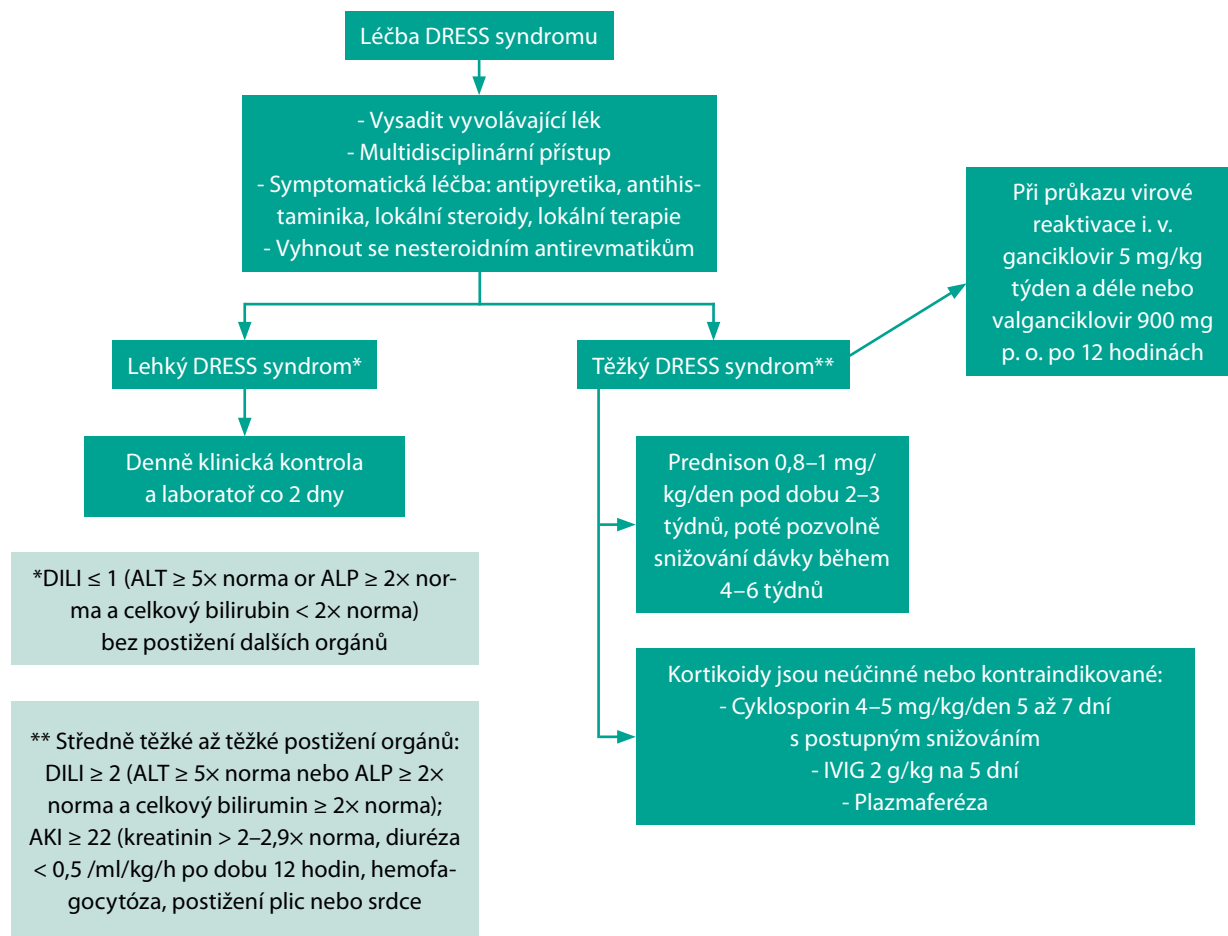
U více než 90 % pacientů dochází k postižení, někdy i selhání, alespoň jednoho orgánu. Nejčastěji to bývají játra (60–80 % případů, nejzávažnější případy postižení jater jsou popsány po fenytoinu, minocyklinu a dapsonu (19, 20)), pak ledviny (více než 30 % případů, typicky po užití alopurinolu (2, 3, 20)), plíce jsou postiženy ve více než 25 % případů (2), časté je též postižení srdce eosinofilní myokarditidou nebo perikarditidou (20). Zasažen může být i zažívací systém, endokrinní systém, mohou se objevit i neurologické komplikace jako meningoencefalitida (2, 3, 20).

Diagnostika DRESS syndromu není, kvůli variabilitě projevů, snadná a často bývá pozdní. Jak vyplývá z výše uvedeného, zásadní je dobře odebraná anamnéza. Dále se můžeme opírat o diagnostická kritéria vypracovaná skupinou RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs). Vycházejí z klinického a laboratorního nálezu a tvoří skórovací systém, kterým můžeme diagnózu DRESS označit jako „nepravděpodobnou“, „možnou“, „pravděpodobnou“ a „jistou“ (2, 21). Viz tabulka 1. Zároveň je nutné vyloučit jiná onemocnění, při kterých bývá postižena kůže a mohou být doprovázeny eosinofilií, jako jsou virové infekce (ale herpetické viry se podílejí na rozvoji syndromu...), vaskulitidy, systémový lupus erythematodes a další (2). DRESS syndrom může také být zaměněn s dalšími kožními reakcemi na podání léčiv, jako jsou SJS (Stevens-Johnsonův Syndrom), TEN (Toxic Epidermal Necolysis) a AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis). Obecně se od DRESS syndromu liší kratší latentní periodou

Tab. 1. Skórovací systém RegiSCAR (2)

Kritéria	Body			
	-1	0	+1	+2
Horečka vyšší než 38,5 °C	Ne	Ano		
Zvětšení lymfatických uzlin		Ne	Ano	
Eosinofilie			0,7–1,49 × 10 ⁹	≥ 1,5 × 10 ⁹
Eosinofilie v případě počtu leukocytů pod < 4 × 10 ⁹			10–19,9 %	≥ 20 %
Atypické lymfocyty		Ne	Ano	
Rozsáhlý exantém (více než 50 % povrchu těla)		Ne	Ano	
Exantém na méně než 50 % těla s dalšími příznaky typickými pro DRESS (otok obličeje, exfoliace...)	Ne		Ano	
Kožní biopsie svědčící pro DRESS	Ne	Ano		
Postižení jater		Ne	Ano	
Postižení ledvin		Ne	Ano	
Postižení plic		Ne	Ano	
Postižení srdce a/nebo svalů		Ne	Ano	
Postižení pankreatu		Ne	Ano	
Postižení jiných orgánů		Ne	Ano	
Trvání nemoci ≥ 15 dní	Ne	Ano		
Vyloučení jiných příčin:			Ano	
Antinukleární protilátky Hemokultury Sérologie na hepatitidy A/B/C Chlamydie/Mycoplasma pneumoniae Další sérologie/PCR/kultivační vyšetření Pokud je vše negativní (+) pokud jsou pozitivní ≥ 3 (-)				

RegiSCAR skórovací systém pro DRESS syndrom: Konečný součet < 2 (negativní); 2 až 3 (možný); 4 až 5 (pravděpodobný) a > 5 (jistý)

Obr. 1. Algoritmus léčby DRESS syndromu dle Cabañase a spol. (26)

DILI – léky vyvolané postižení jater (Drug induced liver injury); IVIG – intravenózní imunoglobuliny (Intravenous immunoglobulin); ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; AKI – akutní poškození ledvin (Acute kidney injury); i. v. – intravenózní; p. o. – perorální

(u AGEP pouze asi 48 h) (2, 22). V rámci diferenciální diagnostiky je esenciální provedení histologického vyšetření a jeho správná interpretace (spongioza, akantóza, vakuolizace a lymfocytární infiltráty v papilární dermis a perivaskulárně s variabilní přítomností eosinofilů, atypických lymfocytů a dokonce granulomů) (2, 23).

Výzvou bývá i identifikování léčiva zodpovědného za rozvoj DRESS syndromu. V první řadě je to důkladně provedená anamnéza, dále mohou pomoci kožní prick testy, intredermální testy, patch testy, a LTT (Lymphocyte Transformation Test) (24). Všechna tato vyšetření mají být provedena 4–6 týdnů po odeznění reakce a pacient by neměl nejméně 4 týdny užívat imunosupresní léčbu včetně systémových glukokortikoidů (2).

Základní léčbou DRESS syndromu je vysazení vyvolávajícího léku. Další postup se odvíjí od tíže postižení. V lehčích případech postačí lokální kortikoterapie a podání antihistaminik. V případě orgánového postižení (např. elevace transamináz nad pětinasobek normy, selhání ledvin, postižení plic, hemofagocytóze nebo srdečních abnormalitách) zahajujeme léčbu systémovými glukokortikoidy, např. prednisolonom v dávce 1 mg/kg/den. Někdy může být nutné podat intravenózně pulzy methyprenisolonu v dávce 30 mg/kg na 3 dny. Pokud tato léčba nezabírá a hrozí ohrožení života, posílí se steroidní léčba podáním intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 2 g/kg na dobu 5 dnů (ačkoliv je toto uvedeno v algoritmu, jedná se o dávku na horní hranici

normy a zvláště u starých polymorbidních pacientů může přinášet řadu velmi nepříjemných vedlejších reakcí, zejména hyperviskozitu a z toho rezultující cévní komplikace). V případě potvrzené reaktivity herpetických virů by měla být léčba doplněna o antivirotika. Pokud jsou glukokortikoidy neúčinné, lze použít jinou imunosupresní léčbu, jako je např. cyklosporin, cyklofosamid nebo mykofenolát mofetil (2, 25). Součástí terapie je také specifická léčba postižených orgánů (např. hemodialýza, umělá plicní ventilace či urgentní transplantace jater) (20). Pro léčbu lze použít algoritmus vypracovaný španělskou skupinou pod vedením Cabañase, vycházející z doporučení expertů a dostupné důkazy podložené literaturou (26). Viz obr. 1.

K uzdravení dochází v průměru během 6 až 9 týdnů. Ve více než 20 % případů postižení přetrvává i několik měsíců a může dojít k relapsům. Odhadovaná mortalita na DRESS syndrom je 3,8 % a většinou jde na vrub fulminantní hepatitidě a jaterní nekróze (2). Mezi negativně prognostické ukazatele patří eosinofilie nad $6 \times 10^9/l$, trombocytopenie, koagulopatie, přítomnost komorbidit a užití minocyklinu a alopurinolu (19).

U pacientů se stavy spojenými s rozsáhlým kožním postižením, jako je DRESS syndrom, je zásadní aktivní mikrobiologická surveillance. Ztráta kožního krytu a jeho kompetence spolu s farmakologicky indukovanou imunosupresí je velké riziko pro rozvoj infekce v různých kompartmentech zejména v oblasti exfoliovaných ploch.

Popis případu

V naší kazuistice popisujeme případ 72leté polymorbidní pacientky, která byla přijata 16. 2. 2024 na interní oddělení Podhorské nemocnice v Bruntále kvůli progresi renální insuficience, defektům dolních končetin, celotělovému exantému.

Byla sledována s těmito chorobami: DM2 na PAD a GLP1 agonistech, morbidní obezita (BMI 42,17), srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory, smíšená hyperlipoproteinemie (pro intoleranci statinů pouze na ezetimibu), hyperurikemie, chronická renální insuficience (dodatečně určeno jako CKD G3A2, hodnoty kreatininu se dlouhodobě pohybovaly kolem 100 $\mu\text{mol/l}$), defekty dolních končetin původně považované a ulcerace venózní etiologie, ale podle lokalizace ran v typických oblastech otlaku se jednalo spíše o ulcerace v terénu diabetické nohy. Dále v anamnéze intolerance diklofenaku, kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu – nevolnost, zvracení, statinů – bolesti svalů. Dále i sporná alergie na jód – údajně po masti s obsahem jódu. Ale v minulosti v kožní ambulanci opakovaně použita antiseptická mast s obsahem jódu, aniž se alergická reakce objevila. Ani použití jodové antiseptiky při zavádění hemodialyzačního katétru alergickou reakcí nevyvolalo.

Dlouhodobě užívala tuto léčbu: dulaglutid 0,75 mg 1x týdně s. c., metformin 1850 mg denně (vysazen 1/2024), glichidon 60 mg denně, fosinopril 20 mg denně, furosemid 62,5 mg denně, betaxolol 10 mg denně, kalium chloratum 500 mg denně, ezetimib 10 mg denně, diosmin/hesperidin 1000 mg denně.

Nyní byla tato dosud soběstačná pacientka odeslána ambulanti diabetoložkou pro progresi renální insuficience, zhoršení defektů dolních končetin, celkové zhoršení stavu. Defekty DKK byly ambulantně ošetřovány do května 2023 ambulanti kožní lékařkou, v květnu 2023

byly zcela zahojené. Objevily se opět v lednu 2023 po nasazení léčby alopurinolem 100 mg a dapagliflozinem 10 mg v prosinci 2023. Dapagliflozin si sama vysadila po krátké době (údaje se liší od 1 dne po několik dnů) pro nevolnost, slabost. 6. 1. 2024 navýšena dávka alopurinolu na 200 mg. Poté se objevil celotělový svědivý exantém.

9. 1. alopurinol sama vysadila. Hospitalizaci, navrženou v lednu 2023, odmítla. Stav ale progredoval, exantém trval, méně močila, při kontrole na diabetologii zjištěna progresie renální insuficience. Opět navržena hospitalizace, se kterou souhlasila. Přijata 16. 2. na standardní interní oddělení.

Při vstupním vyšetření zjištěna obezita (BMI 42,17), hraniční krevní tlak (95/40 mm Hg). TT 36,2 °C, celotělový exantém s exfoliací kůže. Snížený turgor a oschlý jazyk. Jinak vyšetření hlavy, krku, trupu, srdce, plic a břicha bez pozoruhodností. Na PDK zjištěno zarudnutí pokožky celého bérce s povleklým defektem nad metatarsophalangeálním kloubem I. prstce, dalšími defekty na hřbetu nohy a na bérkách. Na LDK zarudnutí pokožky celého bérce s povleklými defekty – viz obrázek 2.

Defekty DKK vstupně vyšetřeny chirurgem – neshledána indikace k intervenci. RTG nohou DKK bez známek osteomyelitidy. V laboratoři vstupně elevace dusíkatých metabolitů (urea 31,8 mmol/l, kreatinin 410 $\mu\text{mol/l}$), hyperurikemie (463 $\mu\text{mol/l}$), vyšší CRP (74,6 mg/l), prokalcitonin v šedé zóně (0,72 $\mu\text{g/l}$). Dále přítomná mírná hyperkalemie (5,4 mmol/l), lehká hyperglykemie (6,6 mmol/l), ale známky dlouhodobě špatné kompenzace DM s HbA_{1c} 81 mmol/mol. Dále elevace NTproBNP na 5378 ng/l. Jinak biochemie séra bez pozoruhodností. V krevním obraze leukocytóza ($14,1 \times 10^9/l$), anémie s HGB 105 g/l. Diferenciální rozpočet vstupně neproveden. V moči přítomny leukocyty, epitelie, bakterie, kvasinky. RTG srdce a plic s nálezem rozšíření srdečního stínu doleva, jinak bez pozoruhodností.

Obr. 2. Lokální nález na dolních končetinách u pacientky s defekty smíšené etiologie a DRESS syndromem



Provedeny stěry z ran, z krku, z nosu, moč odeslána na kultivaci. Provedena toileta defektů DKK, lokálně aplikována mast obsahující bacitracin/neomycin a systémově empiricky nasazen klindamycin 600 mg po 8 h. Vzhledem k předpokladu prerenální etiologie progresu renálního selhání podána opatrně infuzní léčba. Doplněno sonografické vyšetření břicha – bez obstrukce urotraktu, normální velikost ledvin. Echokardiograficky zjištěna normální systolická funkce dilatované hypertrofické levé komory. Nedaří se ale zvýšit krevní tlak, narůstá hladina kreatininu na 451 $\mu\text{mol/l}$. Převzata na JIP. Zprvu pokračováno v nastavené terapii a hydrataci za monitorace, po dostatečném zavodnění přidán furosemid v dávce 250 mg/24h kontinuálně i. v. Rozvíjí se oligurie. Další zhoršení renální insuficience (kreatinin 481 $\mu\text{mol/l}$). Vzhledem k charakteru postižení kůže a renálnímu selhání vysloveno podezření na vaskulitidu, odebrán panel autoprotilátek (ale vyšetření není v Bruntále dostupné, vzorky odeslány do laboratoře v Novém Jičíně). V krevním obrazu trvá leukocytóza ($11,85 \times 10^9/\text{l}$) bez výraznější neutrofilie (absolutní počet neutrofilů $6,92 \times 10^9/\text{l}$), s vysokou hladinou eosinofilů ($2,05 \times 10^9/\text{l}$). Trvá hypotenze, zahájena podpora oběhu noradrenalinem. Pro zhoršení kompenzace DM převedena na intenzifikovaný inzulinový režim. Kožní vyšetření není dostupné. Dále progreduje renální insuficience (kreat 540 $\mu\text{mol/l}$), hyperkalemie (6,0 mmol/l), oligurie (470 ml/den), klinicky i dle ultrazvuku (dilatovaná dolní dutá žíla, naplněné vnitřní krční žíly bez kolapsu s inspiriem) známky hyperhydratace. 22. 2. zahájena hemodialýza.

Přicházejí výsledky kultivačních vyšetření. Ve stěru z krku fyziologická flóra. Ve stěru z nosu přítomná *Morganella morganii* a *Enterococcus faecalis*. V cévkované moči *Proteus mirabilis* a *Escherichia coli* v koncentracích svědčících pro infekci močových cest. Ve stěrech z defektů DKK *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. Kontaktováno antibiotické centrum, 22. 2. změna ATB léčby – vysazen klindamycin, nasazen piperacillin-tazobactam 4 g/0,5 g i. v. (v prvních dnech dialýzy po 6 h, pak úprava dle vývoje renálních funkcí) + do defektů DKK amikacinové obložky. Výsledky autoprotilátek dosud nebyly k dispozici, telefonicky zjištěno, že ANCA protilátky jsou negativní. Vzhledem k přítomnosti eosinofilie, exantému, progredujícího renálního selhání a anamnéze užívání alopurinolu cca 4 týdny před přijetím zvažován DRESS syndrom. Proběhla konzultace s III. interní klinikou FN Olomouc, diagnóza považována za pravděpodobnou. Po poradě nasazena léčba glukokortikoidy (methylprednisolon v dáce 125 mg i. v.). Domluven překlad k další péči a diagnostice na výše uvedené pracoviště.

Na JIP III. interní kliniky pokračováno v zahájené glukokortikoidní a antibiotické terapii. Proběhl druhý cyklus dialýzy. Dokončen základní screening autoprotilátek, který byl kompletně negativní. Doplněno PCR na HHV6, které bylo také negativní. Testy na ostatní hereptické viry provedeny nebyly. Postupně vysazeny vazopresory, diuréza, za podpory kontinuálního podávání furosemidu i. v., obnovena. Další hemodialýza již nebyla potřeba. Přeložena na standardní oddělení, tam pokračováno v nastavené terapii. Převedena na perorální glukokortikoidní léčbu. Lokální nález na DKK bez progresu. Odezněla eosinofilie. Došlo k poklesu hladiny hemoglobinu na 79 g/l. Navrženo podání krevní transfuze, kterou pacientka odmítla (podepsala negativní reverz). Po domluvě přeložena zpět do Bruntálu s diagnózou suspektní DRESS

syndrom, akutní selhání ledvin v terénu CHRI (AKI on CKD), etiologicky pravděpodobně DRESS syndrom, spolupodíl chronické tubulointericiální nefritidy a vaskulární nefroangiosklerózy. Při překladu doporučena terapie prednisonem 60 mg s postupnou deeskalací.

Rehospitalizace v Podhorské nemocnici Bruntál proběhla bez větších pozoruhodností. Pokračováno v celkové a lokální antibiotické terapii a podávání perorálních glukokortikoidů. Po celkově 4 týdnech hospitalizace propuštěna domů v kardiopulmonálně i metabolicky uspokojivém stavu (při propuštění kreatinin 160 $\mu\text{mol/l}$, CRP 15 mg/l, Leukocyty $6,85 \times 10^9/\text{l}$, bez eosinofilie. HGB 83 g/l, podání krevních transfuzí opakovaně odmítla, nutno ale podotknout, že vzhledem ke stavu a selhání ledvin by bylo vhodnější podání erytropoetinu, tato léčba ale navržena nebyla. Doporučena terapie prednisonem po dobu 3 měsíců. Tuto léčbu dodržela.

Nyní je pacientka sledovaná u praktického lékaře, ambulanti diabetoložky a kožní specialistiky. Nefrologickou dispenzarizaci odmítá, nicméně renální funkce jsou stabilizované (normální diuréza, kreatinin v hodnotách kolem 150 $\mu\text{g/l}$). Kožní postižení odeznělo, kromě chronických nehojících se ulcerací ve smyslu diabetických defektů, které nemají spojitost s DRESS syndromem.

Diskuze

Podobné pacientky, jako je naše, vidáme na interních často. Věk nad 70 let, polymorbidita (DM2, obezita, arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemie, hyperurikemie, chronická renální insuficience, defekty dolních končetin apod.), polypragmázie. To může vést k určité rutinně při posuzování stavu pacienta a určování příčin jeho aktuálních potíží. Obvykle za příčinu progresu renální insuficience, po vyloučení obstrukční etiologie, u starších nemocných určíme dehydrataci v terénu diabetické a hypertenzní nefropatie, za příčinu exantému nespecifickou reakci na léčiva. Sklouznutí k rutinně je o to snadnější, je-li obrat pacientů velký. Tím spíše je potřeba mít na zřeteli i jiné, vzácnější, příčiny výše uvedených patologických stavů, jako je například DRESS syndrom. Jeho příznaky ale mohou být překryty nebo zaměněny za příznaky pacientových komorbidit a jejich kombinace. Dalším problémem mohou být omezené diagnostické možnosti v menším zdravotnickém zařízení. Přesto lze podezření na DRESS syndrom vyslovit již v terénu, neboť základní diagnostická vyšetření, jako je důkladná anamnéza, fyzikální vyšetření, základní biochemie a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, jsou k dispozici prakticky kdekoli. Především zjištění eosinofilie při typických příznacích nás může navést správným směrem. Pokud je DRESS syndrom diagnostikován, může se zásadním způsobem změnit léčba pacienta (nasazení systémových steroidů, IVIG, imunosupresiv aj.) i jeho prognóza. To vše lze dokladovat na této kazuistice.

V našem případě byla diagnostika komplikována i tím, že DRESS syndrom nebyl vyjádřen plně (dle RegiSCAR skóre měla pacientka 4–5 bodů (eosinofilie nad $1,5 \times 10^9/\text{l}$, rozsáhlý exantém, exantém typický pro DRESS, renální postižení, vyloučení vaskulitid). Takže i zde je diagnóza DRESS „pouze“ pravděpodobná. Navíc nebyla potvrzena reaktivace viru HHV 6. Pro DRESS syndrom ovšem svědčí anamnéza vzniku exantému a významná progresu renální insuficience s typickým časovým odstupem po užití alopurinolu. Výše uvedená polypragmázie je také

faktorem komplikujícím diagnostiku. Zajímavé je, že pacientka užíla před přijetím i během diagnostického a léčebného procesu nejméně 3 léčiva, u kterých je prokázáno, že mohou DRESS syndrom vyvolat, alopurinol, dapagliflozin a piperacilin/tazobactam (2, 15, 24), přičemž dapagliflozin užívala pouze krátkou dobu (anamnestická data nejsou úplně spolehlivá, mohlo se jednat o 1 i více dní).

Z výše uvedeného je patrné, že polymorbidita, polypragmázie a neustálé zavádění nových léků do medicínské praxe zvyšuje riziko DRESS syndromu. Stárnutí populace, a většina pacientů na interních je ve věku nad 65 let, je dalším rizikem pro vznik tohoto syndromu (2, 27, 28).

Závěr

Dress syndrom je potenciálně život ohrožující reakcí na některá léčiva, popsanou již v první polovině 20. století (19). Projevuje se

většinou celotělovým exantémem a poškozením orgánů, především jater a ledvin. V krevním obrazu bývá charakteristicky eosinofilie. Jeho diagnostika bývá obtížná a navíc není tento stav příliš v povědomí lékařů, kteří se s ním mohou, především v první linii, setkat (praktičtí lékaři, kožaři, internisté a další). Polymorbidita, polypragmázie a vyšší věk jsou rizikovými faktory, které zároveň výrazně komplikují proces určení tohoto chorobného stavu. Základní diagnostika, jako je důkladná anamnéza, fyzikální vyšetření, základní biochemické vyšetření, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, je ale dostupná prakticky kdekoliv. Dokončení diagnostického procesu může být provedeno na dostupném vyšším pracovišti. Včasná diagnostika a podání adekvátní léčby (systémové kortikoidy, IVIG, jiná imunosuprese) může zásadním způsobem ovlivnit zkrátit dobu hospitalizace a ovlivnit prognózu pacienta.

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

LITERATURA

- Bocquet H, Bafot M, Roujeau JC, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996 Dec;15(4):250-257.
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal* 2023 16:100673 <http://doi.org/1,1016/j.wa-jou.2022.100673>.
- Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Jun;6(6):21-37.
- Shiohara T., Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management [Internet] *Expert Opin Drug Saf.* 2016:1-9.
- Muller P, Dubreil P, Mahé A, et al. Drug hypersensitivity syndrom in West Indian population. *Eur J Dermatol* 2003;13:478-481.
- Wang L, Mei X-L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: retrospective analysis of 104 cases over one decade. *Chin Med J.* 2017 Apr 20;130(8):943-949.
- Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1373-1379.
- Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome [Internet]. *Aust. J. Dermatol.* 2014;55:15-23.
- Corneli HM. DRESS syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Pediatr Emerg Care.* 2017 Jul;33(7): 499-502.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011 Jul;124(7):588-597.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Mar;77(3):275-289.
- Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (dress) syndrome [Internet]. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:165-171.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1071-1080.
- Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010 Jan;20(1):68-73.
- Tomohisa T, Kenta T, Mastoshi S, et al. Dapagliflozin-induced drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Followed By Acute Interstitial Nephritis (AIN): A Case Report [Intern Med Advance Publication 2024 April 2 doi:10.2169/intermalmedicine.3347-23.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):568-579.
- Mugwagwa AN, Fischer R, Zailan I. HLA-B*5801: a genetic susceptibility to allopurinol-induced DRESS. *Med J Aust.* 2016 Mar 7;204(4):159-160.
- Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol.* 2009 Jan;145(1):67-72.
- Husain Z, Reddy YB, Schwarz RA. DRESS syndrome: Part I., *Clinical Prespective. Jam AcaD Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
- Karásek D, Vymětal J, Cibíčková L, et al. Dress syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem *Klin Farmakol Farm* 2014;28(4):152-157.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):609-611.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary – full guidelines). *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016 Jun;69(6):736-741.
- Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol.* 2015 Jul;173(1):50-58.
- Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, et al. Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacilin-tazobactam: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):433-6.
- Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [Internet]. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2010;137:703-708.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS. *Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020 Jan 14;30(4):229-253.
- Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. A Prospective Study of Adverse Drug Reactions in a Dermatology Department. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007;29(2):107-112.
- Mičaniková H. Přehled polékových exantémů. *Med. praxi.* 2017;14(1):39-44.

Synkopa způsobená rupturou aneuryzmatu pravé koronární tepny

Jakub Šyler¹, Jiří Plášek^{1,2}, Jiří Vrtal¹, Jan Václavík^{1,2}, Jozef Dodulík^{1,2}

¹Kardiovaskulární oddělení, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Synkopa je náhlá přechodná ztráta vědomí způsobená krátkodobou hypoperfuzí mozku. Je častým důvodem návštěvy pacientů na akutních příjmových ambulancích, kde je klíčové odlišit život ohrožující příčiny od benigních stavů. V této kazuistice představujeme případ 71letého pacienta, u kterého byla synkopa způsobena rupturou aneuryzmatu pravé koronární tepny, což vedlo k vytvoření objemného hematomu utlačující pravostranné srdeční oddíly. Tento mechanismus vedl k opakovaným synkopám, které na první pohled mohly být mylně přičítány ortostatické hypotenzi způsobené nově nasazenými antihypertenzivy. Příklad podtrhuje důležitost komplexního přístupu k diagnostice synkop a zdůrazňuje potřebu vyloučení vážných kardiovaskulárních příčin, zejména v případě opakovaných a nevysvětlitelných synkop. Tento vzácný, ale život ohrožující stav byl promptně diagnostikován a léčen urgentním kardiochirurgickým zákrokem.

Klíčová slova: synkopa, koronární aneuryzma, ruptura aneuryzmatu, kardiochirurgie, kazuistika.

Syncope caused by rupture of a right coronary artery aneurysm

Syncope is a sudden transient loss of consciousness caused by short-term hypoperfusion of the brain. It is a common reason for patients to visit acute admissions, where it is crucial to distinguish life-threatening causes from benign conditions. In this case report, we present the case of a 71-year-old patient whose syncope was caused by rupture of a right coronary artery aneurysm, resulting in the formation of a bulky hematoma in the right-sided cardiac compartments. This mechanism led to recurrent syncope, which at first glance could be mistakenly attributed to orthostatic hypotension caused by newly administered antihypertensive drugs. The case highlights the importance of a comprehensive approach to the diagnosis of syncope and emphasizes the need to exclude serious cardiovascular causes, especially in cases of recurrent and unexplained syncope. This rare but life-threatening condition was promptly diagnosed and treated by urgent cardiac surgery.

Key words: syncope, coronary aneurysm, aneurysm rupture, cardiac surgery, case report.

Úvod

Synkopa představuje častý klinický problém, se kterým se setkávají lékaři v akutních příjmových ambulancích. Zatímco většina případů má benigní příčinu, přibližně 6 % (1) je spojeno s vážným kardiovaskulárním onemocněním. U starších pacientů, zejména těch s nově nasazenou antihypertenzní terapií, může být klinický obraz matoucí, protože synkopy mohou být chybně přičítány ortostatické hypotenzi. Ruptura aneuryzmatu koronární tepny je vzácnou, avšak život ohrožující příčinou synkopy, která může být snadno přehlédnuta. V rámci diagnostiky je nezbytné provést důkladný odběr anamnézy s podrobným popisem

mechanismu vzniku krátkodobé poruchy vědomí, fyzikální vyšetření s využitím pomocných diagnostických laboratorních a zobrazovacích metod k určení typu synkopy a objasnění její etiologie a závažnosti. Tento případ demonstruje, jak důkladné vyšetření a správná diferenciální diagnostika mohou odhalit závažné kardiovaskulární patologie, které vyžadují okamžitý terapeutický zásah.

Popis případu

71letý muž, doposud léčený pouze s vertebrogenním polytopním algickým syndromem s chronickým užíváním analgetik, byl indiko-

ván k léčbě nově zjištěné arteriální hypertenze pomocí kombinační farmakoterapie (bisoprolol/perindopril 2,5/2,5 mg jedenkrát denně perorálně). Rodinná anamnéza stran kardiovaskulárních onemocnění byla negativní.

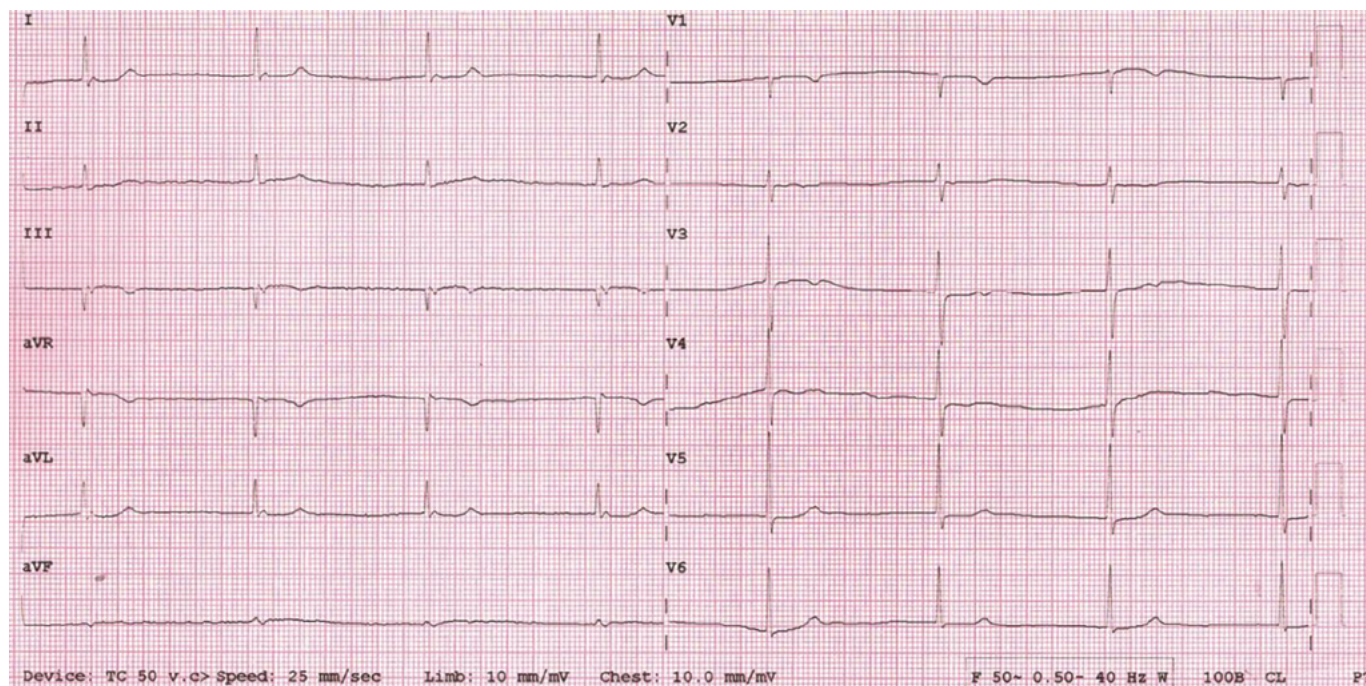
Již první den po zahájení antihypertenzní léčby utrpěl synkopy s následným úderem do hlavy ve stoje v koupelně při ranní hygieně. Druhá synkopa se opakovala téhož dne vsedě během návštěvy u svého praktického lékaře v čekárně. Pacient byl převezen do akutní příjmové ambulance, kde vstupně proběhlo neurologické vyšetření včetně počítačové tomografie (CT) mozku konkomitantně s CT angiografií přívodných mozkových tepen, které neprokázaly žádné patologické změny.

Následovalo kardiologické vyšetření, během kterého pacient anamnesticky udával sníženou výkonnost, nauzeu, opocení, celkovou slabost a ztížené dýchání. Nemocný byl normotenzní (140/70 mm Hg), ale bradykardický (45–50/min), fyzikální vyšetření bylo jinak bez patologických nálezů. Na elektrokardiogramu (EKG) byl zachycen junkční rytmus o tepové frekvenci 50/min (Obr. 1). Laboratorně byly zvýšené sérové hladiny renálních, zánětlivých a kardioselektivních parametrů (urea 10 mmol/l (3,5–8,1 mmol/l), kreatinin 126 μmol/l (60–105 μmol/l), CRP

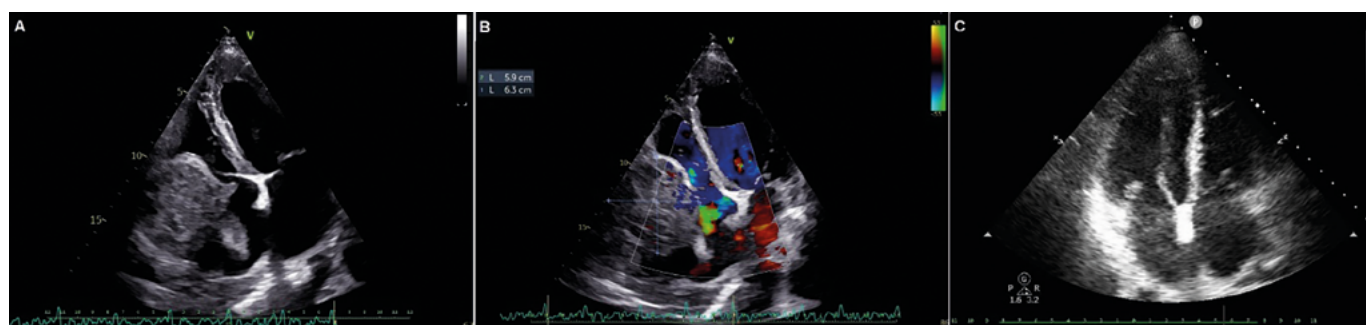
111,9 mg/l (0–10 mg/l), ultrasensitivní troponin I 150 ng/l (0–53,5 ng/l); NT-proBNP 3131 ng/l (0–125 ng/l); leukocyty $13,82 \times 10^9/l$ ($4–10 \times 10^9/l$); D-dimery 3,94 mg/l (0–0,75 mg/l)).

Pacient byl odeslán k echokardiografickému vyšetření, při kterém byla zjištěna dobrá systolická funkce levé komory s ejection frakcí 60 %, ale v pravostranných srdečních oddílech byl detekován objemný isoechogenní nehomogenní útvar polokulovitého tvaru o velikosti 63 × 59 mm (Obr. 2 A), který komprimoval pravostranné srdeční oddíly včetně trikuspidální chlopně (Obr. 2 B). V rámci diferenciální rozvahy byla doplněna high-resolution počítačová tomografie (HRCT) hrudníku, která potvrdila progredující objemný intramurální a perikardiální hematoma již o velikosti 97 × 85 mm s patrným aktivním leakem kontrastní látky z arteria coronaria dextra (ACD), který utlačoval pravostranné srdeční oddíly. Na koronárních tepnách byly přítomny nástěnné aterosklerotické změny a na arteria coronaria dextra (ACD) v oblasti 7 cm od ostia bylo patrné aneuryzma o velikost 8 × 9 mm s paravazací kontrastní látky mimo lumen do pseudotumoru v oblasti pravé síně (Obr. 3 A, 3 B, 3 C). Selektivní koronarografie (SKG) tento nález potvrdila a zároveň vyloučila významné stenózy koronárních tepen (Obr. 4 A, 4 B, 4 C).

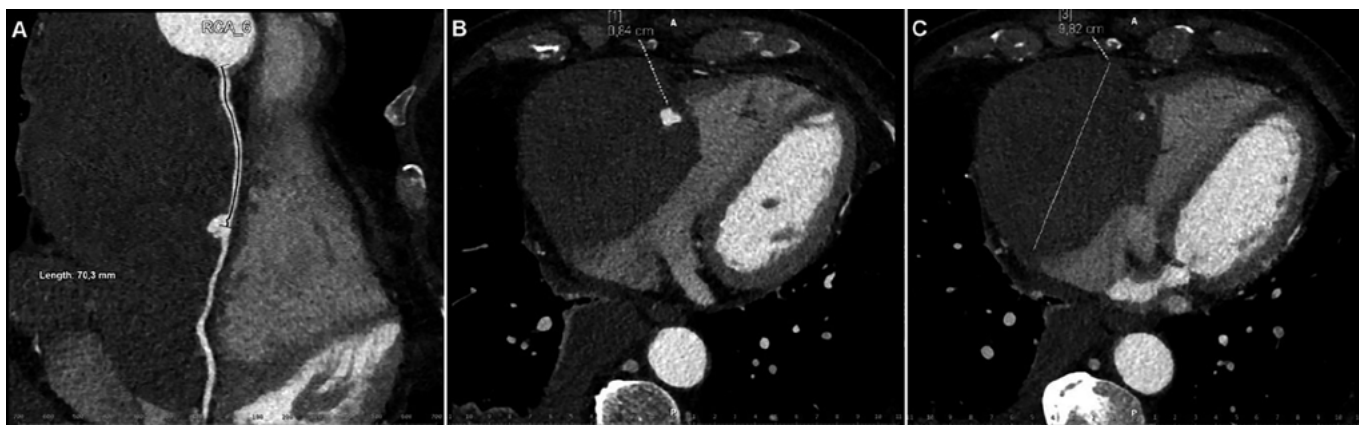
Obr. 1. Vstupní EKG s bradykardií při junkčním rytmu s retrográdními P vlnami za QRS komplexem zejména ve svodu I, III, aVL



Obr. 2. Echokardiografické vyšetření; A – čtyřdutinná projekce se zaměřením na pravostranné srdeční oddíly s objemným hematoma utlačující téměř celou pravou síň a část pravé komory; B – hematoma o velikosti 63 × 59 mm utlačující trikuspidální chlopuň a pravostranné oddíly; C – po kardiochirurgickém zákroku během hospitalizace, čtyřdutinná projekce s již odstraněným hematoma



Obr. 3. HRCT; A – nástěnné aterosklerotické změny na ACD, v oblasti 7 cm od ostia bylo patrné aneurysma o velikost 8 × 9 mm; B – patrné aneurysma ACD s paravazací kontrastní látky mimo lumen do pseudotumoru v oblasti pravé síně; C – subepikardiální hematom o velikosti 97 × 85 mm utlačující pravostranné srdeční oddíly



Obr. 4. SKG; A – v první třetině arteria coronaris dextra v pravé šikmé projekci je viditelné vakovité aneurysma se širokým krčkem krvácejícím do perikardiálního prostoru; B – aneurysma arteria coronaris dextra v pravé šikmé projekci; C – povodí arteria coronaris sinistra v anteroposteriori projekci s odstupující ramus interventricularis anterior s aterosklerotickými pláty v proximální třetině a ramus circumflexus s aterosklerotickými nerovnostmi a nevýznamnými stenózami



Současně byl kontaktován kardiochirurgický tým, který v naší shodě rozhodl o urgentní revizi bulbu aorty, pravé síně a resekci aneuryzmatu ACD. Pacient byl převezen z katetizační laboratoře na operační sál ke kardiochirurgickému výkonu z vitální indikace. V mimotělním oběhu došlo k evakuaci a exstirpaci rozsáhlého hematomu, který byl již organizovaný s nasedajícími tromby a utlačoval pravou komoru (Obr. 5 A), dále byla resekována postižená část stěny pravé komory a byl odstraněn segment ACD s perforovaným aneuryzmatem (Obr. 5 B, 5 C). Po resekci aneuryzmatického úseku ACD byla tepna rekonstruována pomocí žilní záplaty, což umožnilo obnovit průtok a zajistit adekvátní perfuzi povodí ACD. Resekce aneuryzmatu a odstranění komprese způsobené hematomem vedly k prevenci ložiskové ischemie myokardu. Tento postup zajistil jak odstranění rizikové části tepny, tak zachování dostatečné koronární perfuze pravostranných srdečních oddílů. Vzorky z odebrané tkáně byly odeslány k histologickému zhodnocení (Obr. 6 A–C). Výkon trval celkem 5 hodin a proběhl bez komplikací. V rámci pátrání po etiologii bylo za hospitalizace provedeno revmatologické a imunologické vyšetření s komplexním laboratorním panelem k vyloučení systémových chorob pojivové tkáně a vaskulitid, které by mohly být příčinou aneuryzmatu, ale všechna vyšetření byla negativní. Echokardiograficky byla po zákroku potvrzena hraniční velikost a funkce pravé komory, která

však dosahovala adekvátní systolické funkce a byla bez přítomných známek pravostranného srdečního selhání (Obr. 2 C).

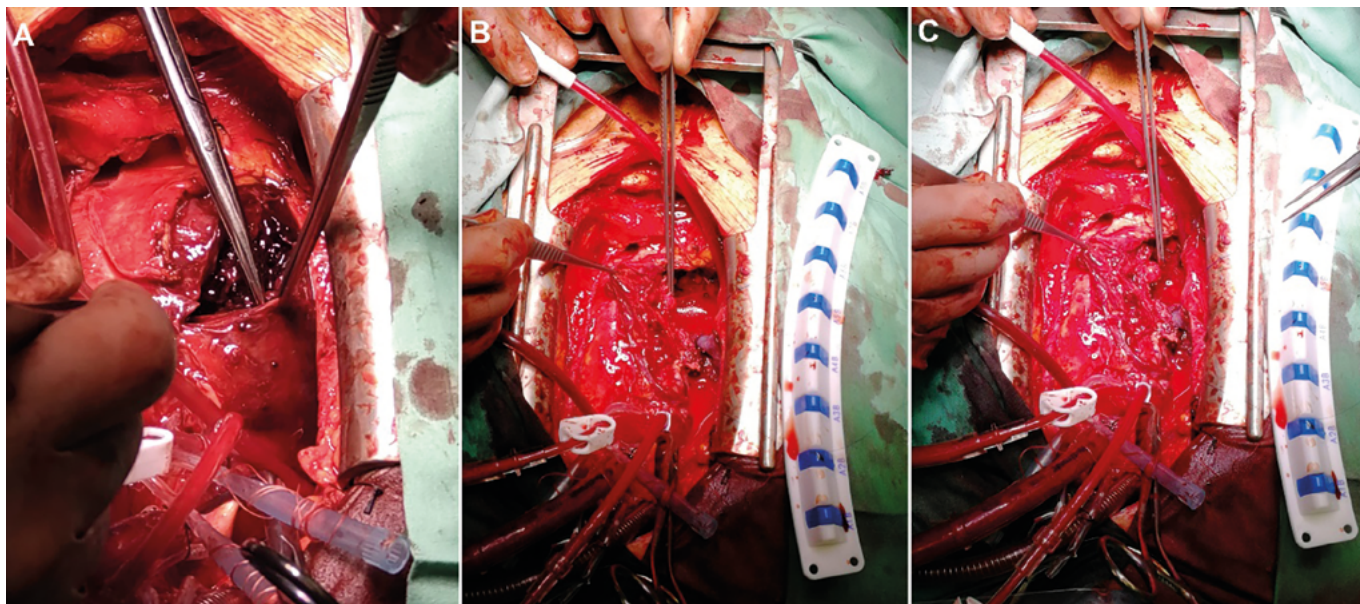
Nemocný podstoupil úspěšnou pooperační rehabilitaci a po 14denní hospitalizaci byl dimittován do ambulantní péče. Pacient byl pravidelně sledován a byl již zcela bez symptomů a bez další recidivy synkopy.

Diskuze

Synkopa je častým důvodem pro hospitalizaci, postihující 15–39 % populace (1, 2), s vyšší incidencí u starších pacientů. Nejčastější typy synkop jsou vazodepresorické nebo posturální. Synkopy z kardiovaskulárních příčin, které zahrnují arytmie, strukturální srdeční choroby a vzácněji stavy jako koronární aneurysma, jsou odpovědné za přibližně 6 % případů (1, 2). U našeho pacienta byly synkopy prvními symptomy život ohrožující ruptury koronárního aneuryzmatu, což podtrhuje potřebu provedení dalších doplňujících vyšetření při podezření na kardiální typ synkopy.

Na první pohled by se u pacienta s nově nasazenými antihipertenzivy mohla etiologie synkopy jevit jako ortostatická a tím by se mohla snadno chybně zaměnit. Pacient byl chronicky adaptovaný na vyšší tlak a mohl být tedy náchylnější na farmakologicky nově navozený pokles krevního tlaku. Recidivující synkopy, včetně jedné

Obr. 5. Kardiochirurgický zákrok; A – otevřená dutina hrudní pomocí střední sternotomie s přístupem k aortě s nepřehledným operačním polem pro velké množství koagul; B – provedení plastiky arteria coebronaris dextra; C – konečná fáze operace, kdy je graft plně přišit k ACD



Obr. 6. Histopatologické vyšetření resekovaného útvaru s fragmenty s krví s organizujícím se trombem a s nekrotickou tkání s okrskem fibrotizace a s reaktivními změnami a nakupenou smíšenou zánětlivou celulizací (CD68, CD163) a nespecifická granulační tkáň a část cévní stěny; A – v přehledu je patrná nekrotická tkáň myokardu a trombus, HE, 4x, Olympus BX45; B – nekrotická tkáň (vpravo) a nasedající struktury trombu, HE, 4x, Olympus BX45; C – vlevo nahoře jsou zachovalé kardiomyocyty a navazující zevní vrstva nekrotických myofibril, 10x Olympus BX45



vsedě, však zvýšily podezření na potenciálně závažnější příčinu (2), která se následně potvrdila.

U pacienta došlo k synkopě v důsledku působení několika mechanismů, kde klíčovou roli sehrála komprese pravostranných srdečních oddílů masivním hematodem vzniklým po ruptuře aneuryzmatu ACD. Tento hematod způsobil signifikantní redukci objemu, snížení preloadu a srdečního výdeje, následně redukci návratu krve do levostranných srdečních oddílů, a omezení systémové perfuze (3). Tento stav byl dále potencionován vagovou stimulací vyvolanou náhlým krvácením a distenzí pravostranných srdečních struktur, což vedlo k reflexní bradykardii a dalšímu poklesu krevního tlaku. Výsledný stav byl příčinou synkopy, přičemž hemodynamické parametry pacienta mimo synkopální epizody zůstaly relativně stabilní, což vysvětluje absenci plně vyvinutého kardiogenního šoku (2).

Koronární aneuryzma je raritní záležitostí s prevalencí v populaci okolo 0,3–5,3 %, přičemž nejnovější studie uvádějí výskyt pod 1 %, a jejich ruptura bývá ještě vzácnější (4). Aneuryzma vzniká v důsledku oslabení cévní stěny, což může být způsobeno mnoha faktory, jako jsou ateroskleróza, vysoký krevní tlak, zánětlivá onemocnění, autoimunitní

onemocnění, genetické poruchy pojivové tkáně a/nebo dalšími hereditárními faktory (5). Ruptura aneuryzmatu je kritickým stavem, který může vést ke vzniku hemoperikardu, srdeční tamponádě a náhlé srdeční smrti.

V našem případě máme důvodné podezření, že klíčovou roli hrála nově nasazená antihypertenziva, která mohla změnit hemodynamickou rovnováhu koronárního řečiště a demaskovat onemocnění pacienta. Je známo, že vysoký krevní tlak může významně přispět ke vzniku aneuryzmatu a jejich ruptuře prostřednictvím kontinuální mechanické zátěže, která oslabuje cévní stěnu. Tato hemodynamická zátěž zvyšuje napětí v místě dilatace, a tím riziko vzniku disekce nebo ruptury. Nicméně v některých výjimečných případech může prudký pokles krevního tlaku paradoxně rovněž způsobit rupturu již existujícího aneuryzmatu (4, 5). Tento jev lze přirovnat k fenoménu mozkové příhody, při které dochází k ischemii mozkové tkáně vlivem náhlého poklesu perfuzního tlaku (tzv. ischemická cévní mozková příhoda při hypoperfuzi). Analogicky rychlá změna tlaku v koronárním řečišti může destabilizovat již existující aneuryzmatický segment tím, že náhlá hemodynamická změna způsobí kolaps struktury oslabené cévní stěny, což ve vzácných případech může vést k dekompenzaci struktury cévy a způsobit její disekci či rupturu

v oslabeném segmentu. Tento koncept lze vysvětlit prostřednictvím tzv. Laplaceova zákona, kdy při náhlém poklesu tlaku dochází k redistribuci napětí na cévní stěně, což způsobuje změny vnitřních sil působících na oslabené místo. Snížení tlaku může paradoxně zvýšit rozdílové síly v místě aneuryzmatu a vést ke strukturálnímu selhání cévní stěny. Tato úvaha doplňuje diskusi o vlivu hemodynamických změn na aneuryzma a navrhuje méně obvyklou hypotézu, která by mohla přispět k rozšíření porozumění patofyziologických mechanismů u těchto pacientů.

Náš pacient neměl v rodinné anamnéze zmínku o aneuryzmatech ani o jiných kardiovaskulárních onemocněních, každopádně genetická predispozice k oslabení cévní stěny, například v rámci poruch pojivové tkáně (např. Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom), by měla být zvažována zejména při opakovaných případech aneuryzmatů či v případě výskytu u rodinných příslušníků (6, 7).

Aneuryzma koronárních tepen jsou spíše náhodným nálezem při SKG s různou symptomatikou, včetně zcela asymptomatických pacientů. K definitivnímu učení diagnózy je nutné využití moderních pokročilých zobrazovacích metod, jako je SKG, CT angiografie nebo intravaskulární ultrazvuk (IVUS) (6, 7). Pokud by perforované aneuryzma nebylo včas diagnostikováno, hrozila by progresse stavu s potenciálně fatálními následky. Pacient s rupturou aneuryzmatu koronární tepny, který vykazuje známky hemodynamické instability nebo má diagnostikovaný objemný hematom v pravostranných oddílech, by měl být na operačním sále co nejdříve (6, 7), ideálně během několika hodin od přijetí do nemocnice,

tak jako v našem případě. Pokud je pacient stabilní a bez akutních příznaků, může být časový interval delší, ale pokud se stav zhoršuje, urgentní kardiokirurgický zákrok je nezbytný. Obecně platí, že každá hodina prodlevy zvyšuje riziko komplikací a mortalitu (7).

Léčba aneuryzmatu závisí nejen na lokalizaci, velikosti a riziku ruptury, ale také na celkovém stavu pacienta a přítomnosti komorbidit, které mohou ovlivnit operační zátěž. Kromě toho je potřeba zohlednit i věk pacienta, funkční rezervu orgánových systémů, přítomnost symptomů a případné kontraindikace k chirurgickému zákroku nebo endovaskulární intervenci. U malých aneuryzmat, která mají nízké riziko ruptury, může být zvolena konzervativní léčba s pravidelným sledováním dynamiky růstu (6, 7), zatímco větší nebo symptomatická aneuryzmata vyžadují aktivní přístup zahrnující chirurgickou nebo endovaskulární intervenci (6, 7). Celkové rozhodnutí o optimální léčebné strategii musí být proto založeno na komplexním hodnocení všech těchto faktorů. V našem případě byla provedena urgentní kardiokirurgická resekce, která byla nezbytná k záchraně života pacienta.

Závěr

Tato kazuistika ilustruje vzácnou, ale závažnou příčinu synkopy způsobenou rupturou aneuryzmatu pravé koronární tepny s tvorbou intramurálního hematomu utlačující pravostranné srdeční oddíly. Komplexní přístup k diagnostice a rychlý kardiokirurgický zásah byly klíčovými faktory k úspěšnému zvládnutí tohoto případu.

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

LITERATURA

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304.
2. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2630-42. doi: 10.1093/brain/awp179. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19587129.
3. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.
4. Matta AG, Yaacoub N, Nader V, et al. Coronary artery aneurysm: A review. *World J Cardiol*. 2021 Sep 26;13(9):446-455. doi: 10.4330/wjc.v13.i9.446. PMID: 34621489; PMCID: PMC8462041.
5. Nikol S, Mathias K, Olinic DM, et al. Aneurysms and dissections - What is new in the literature of 2019/2020 - a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa*. 2020 Aug;49(Suppl 104):1-36. doi: 10.1024/0301-1526/a000865. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32856993.
6. Kawsara A, Núñez Gil JJ, Alqahtani F, et al. Management of Coronary Artery Aneurysms. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jul 9;11(13):1211-1223. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.041. PMID: 29976357.
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehv178. PMID: 25173340.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Novinky v oblasti vrozených poruch imunitního systému

Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Vrozené poruchy imunitního systému (PID/IEIs) představují dynamicky se rozvíjející skupinu onemocnění, která je kromě zvýšené náchylnosti k infekcím charakterizována také výskytem autoimunitních, autoinflamatorních, alergických a maligních komplikací. V dnešní době bylo popsáno kolem 500 těchto onemocnění a jejich počet se neustále zvyšuje.

Výsledkem dynamického pokroku v diagnostice a terapii těchto onemocnění je rozvoj genetické diagnostiky, zavedení screeningového vyšetření PID/IEIs u novorozenců, stejně tak jako používání nových terapeutických přístupů včetně genové terapie. V České republice bylo na počátku roku 2024 zavedeno plošné screeningové vyšetření těžké kombinované imunodeficiency (SCID). Rozvoj nových technologií umožňuje zlepšení genetické diagnostiky a získávání nových poznatků týkajících se patogeneze PID/IEIs, které lze využít k vývoji cílené terapie. Symptomatická léčba pacientů s PID/IEIs je kromě antimikrobiální profylaxe a imunoglobulinové substituční léčby obohacena o terapii tzv. malými molekulami a biologickou léčbou monoklonálními protilátkami namířenými proti buňkám nebo jejich produktům. V kauzální léčbě pacientů s PID/IEIs dochází ke zlepšení postupů v provádění transplantace hematopoetických krevních buněk (HSCT) a pokrokům na poli genové terapie. Budoucí vývoj v oblasti PID/IEIs bude směřovat k dalšímu zpřesnění jejich diagnostiky a rozvoji cílené terapie včetně personalizovaného přístupu k léčbě.

Klíčová slova: primární imunodeficiency, vrozené poruchy imunitního systému, screening SCID, genová terapie, monoklonální protilátky, malé molekuly.

New trends in the field of inborn errors of immunity

Congenital disorders of the immune system (PIDs/IEIs) represent a dynamically developing group of diseases characterized not only by an increased susceptibility to infections but also by the occurrence of autoimmune, autoinflammatory, allergic, and malignant complications. Around 500 of these diseases have been described to date, and their number continues to grow. The result of dynamic progress in the diagnosis and therapy of these diseases is the progress of genetic diagnostics, the introduction of screening for PID/IEIs in newborns, as well as the use of new therapeutic approaches including gene therapy. Since the beginning of 2024, nationwide screening for severe combined immunodeficiency (SCID) has been introduced in the Czech Republic. Advances in genetic diagnostic technologies have allowed for more precise diagnostics and the acquisition of new data regarding the pathogenesis of PIDs/IEIs, which can be used to develop targeted therapies. Symptomatic treatment for patients with PIDs/IEIs, in addition to antimicrobial prophylaxis and immunoglobulin replacement therapy, has been enhanced with small molecules and biological therapy using monoclonal antibodies targeted against cytokines, cells, or their products. In the causal treatment of patients with PIDs/IEIs, there have been improvements in the procedures for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and advances in the field of gene therapies.

Future developments in the field of PID/IEIs will focus on more precise diagnostics, targeted therapies, and a personalized approach to treatment.

Key words: inborn errors of immunity, primary immunodeficiencies, SCID screening, gene therapy, monoclonal antibodies, small molecules.

Úvod

Imunitní systém představuje základní homeostatický systém organismu, který se podílí na udržení jeho rovnováhy. Mezi jeho základní funkce patří obranyschopnost, autotolerance a imunitní dohled nad rozvojem maligního bujení. Nedostatečná, nadměrná nebo jinak porušená funkce jednotlivých složek imunitního systému vede k rozvoji imunodeficitních, autoimunitních, alergických nebo nádorových onemocnění. Imunodeficiencie představují imunopatologické stavy, pro které je charakteristická snížená schopnost adekvátně reagovat na původce infekčních onemocnění a bránit rozvoji maligního bujení. Tento stav může být způsoben vrozenými genetickými faktory (primární imunodeficiencie) nebo nastává druhotně v důsledku infekčních či chronických onemocnění nebo jejich léčby (sekundární imunodeficiencie).

Pojem „primární imunodeficiencie (PID)“ začal v posledních letech nahrazován termínem „vrozené poruchy imunity (IEIs)“. Toto novější označení lépe vystihuje skutečnost, že se u těchto onemocnění kromě snížené funkce imunitního systému vyskytuje také jeho dysregulace, což může vést k rozvoji autoimunitních, autoinflamatorních, alergických nebo maligních komplikací. Ačkoli jsou jednotlivá onemocnění z této skupiny považována většinou za vzácná, přesné odhady celkové prevalence PID/IEIs chybí. Dle systematického přehledu vycházejícího z publikovaných dat PID/IEIs registrů je prevalence těchto onemocnění odhadována na 1 případ na 8 500–100 000 obyvatel (1). Nicméně se předpokládá, že frekvence těchto onemocnění je ve skutečnosti mnohem vyšší a že mohou postihovat až 1 % světové populace (2). Pro větší přehlednost byla tato onemocnění rozčleněna do deseti základních kategorií dle typu poruchy funkce imunitního systému, přičemž některé kategorie jsou rozděleny do dalších podkategorií (Tab. 1). Nejvýznamnější skupinou jsou převážně protilátkové deficiencie, které tvoří více než polovinu všech vrozených poruch imunitního systému.

V posledních desetiletích dochází k dynamickému rozvoji diagnostiky a terapie těchto onemocnění. Za nejvýznamnější pokroky na poli PID/IEIs můžeme považovat rozvoj genetické diagnostiky, zavedení screeningového vyšetření PID/IEIs u novorozenců, stejně tak jako nové terapeutické přístupy včetně genové terapie.

Pokroky v genetické diagnostice vrozených poruch imunitního systému

V dnešní době představuje genetické testování základní součást diagnostického procesu u pacientů s PID/IEIs. Molekulárně genetická analýza s nálezem kauzální mutace znamená definitivní potvrzení diagnózy. Navíc znalost konkrétního genotypu umožňuje genetické poradenství v rodině včetně stanovení rizika narození dalšího postiženého dítěte a s tím související možnost prenatální nebo předimplantační diagnostiky. Genetická diagnostika dnes disponuje různými metodami sekvenování DNA, mezi které patří Sangerova metoda sekvenování jednotlivých genů, cílené sekvenování nové generace (tNGS), sekvenování celého exomu (WES) nebo sekvenování celého genomu (WGS) (3). Výběr konkrétní metody závisí na klinickém obrazu daného pacienta a z něho odvozené diferenciální diagnostiky PID/IEIs. Kromě klasických genetických metod se objevuje řada nových technologií, mezi které patří například optické mapování genomu, sekvenování genomu jed-

notlivých buněk, aplikace umělé inteligence pro analýzu a interpretaci genetických dat a další (3). Nicméně s obrovským pokrokem v genetické diagnostice pacientů s PID/IEIs přichází do popředí také některé výzvy, které souvisí zejména s rostoucím množstvím genetických dat získaných od konkrétního pacienta. Jedná se především o klinickou interpretaci variant genu neznámého významu (3). Použití nových technologií přinese v blízké době ještě podrobnější vhled do etiologie PID/IEIs, což umožní vývoj cílené terapie. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že navzdory pokrokům v genetické diagnostice se u některých pacientů s příznaky svědčícími pro PID/IEIs nedaří v daném čase identifikovat příčinnou genetickou mutaci, takže negativní nález genetického vyšetření nevyklučuje diagnózu PID/IEIs.

Novorozenecký screeningový program těžké kombinované imunodeficiencie (SCID) v České republice

Časná diagnostika a léčba závažných poruch imunitního systému umožňuje předcházet rozvoji fatálních infekčních komplikací nebo nevratnému postižení organismu opakovanými infekcemi a rozvojem přidružených komplikací. Nejúčinnější a mnohdy jedinou kurativní procedurou je časně provedení transplantace hematopoetických krevních buněk (HSCT). To platí zejména o diagnóze těžké kombinované imunodeficiencie (SCID), která se rozvíjí v důsledku defektu v diferenciaci hematopoetických kmenových buněk do stadia zralých T lymfocytů, přičemž dle konkrétního genotypu jsou postiženy i další lymfoidní linie (4). Výsledkem je kombinovaná porucha imunitního systému v důsledku porušení buněčné i humorální imunitní odpovědi. Rozvoj fenotypu SCID může být způsoben poruchou jakéhokoli z více než 20 genů, které řídí diferenciaci a proliferaci vyzrálých lymfocytů (5).

Jednotlivé formy SCID jsou klasifikovány podle typu genetické poruchy a jejího vztahu k počtu a porušené funkci T lymfocytů, B lymfocytů nebo NK buněk. Klinické příznaky SCID odpovídají kompletnímu rozvratu imunitního systému a nastupují časně během několika týdnů

Tab. 1. Dělení vrozených poruch imunity do skupin dle IUIS klasifikace

1	Imunodeficiencie postihující buněčnou i protilátkovou imunitu <ul style="list-style-type: none"> ■ těžké kombinované imunodeficiencie definované CD3+ T lymfocytopenií (SCID) ■ kombinované imunodeficiencie klinicky méně závažné oproti SCID
2	Kombinované imunodeficiencie asociované se syndromy
3	Převážně protilátkové imunodeficiencie <ul style="list-style-type: none"> ■ hypogamaglobulinemie ■ další protilátkové imunodeficiencie
4	Choroby spojené s imunitní dysregulací <ul style="list-style-type: none"> ■ hemofagocytující lymfohistiocytóza a náchylnost k EBV infekcím ■ syndromy s autoimunitním postižením a ostatní
5	Vrozené poruchy počtu a funkce fagocytárních buněk <ul style="list-style-type: none"> ■ neutropenie ■ defekty funkce fagocytárních buněk
6	Poruchy rezistence k infekcím a vrozené imunity <ul style="list-style-type: none"> ■ predispozice k virovým infekcím ■ predispozice k bakteriálním, houbovým a parazitárním onemocněním
7	Autoinflamatorní onemocnění
8	Deficiencie komplementového systému
9	Selhání kostní dřeně
10	Fenokopie vrozených poruch imunitního systému

až prvních měsíců od narození. Objevují se klasické i oportunní bakteriální, virové a plísňové infekce postihující různé orgány, které nereagují adekvátně na antibiotickou, antivirovou nebo antimykotickou léčbu. Jedná se zejména o opakované, závažné a perzistující infekce horních a dolních dýchacích cest způsobené klasickými nebo oportunními patogeny (například *Pneumocystis jirovecii*) a dále kandidové infekce orofaryngeální oblasti (6). Kromě recidivujících závažných infekčních komplikací se objevují také průjmy a neprospívání (7). Před provedením první úspěšné transplantace kostní dřeně u pacienta s touto diagnózou v roce 1968 bylo toto onemocnění letální (8). Dnes je možné pacienty vyléčit pomocí včasné provedené HSCT, ale v některých případech také náhradou tvorby chybějícího enzymu SCID v důsledku deficitu enzymu adenosindeaminázy (ADA-SCID) nebo dokonce genovou terapií (6).

Většina genových mutací způsobujících toto onemocnění vzniká sporadicky bez předchozího výskytu v rodinách, což bylo v minulosti jedno z mála vodítek umožňující časnější diagnózu SCID (9). Navíc bylo prokázáno, že pokud byli pacienti s touto diagnózou zejména díky pozitivní rodinné anamnéze diagnostikováni a podstoupili HSCT během svých prvních 3,5 měsíců života, měli lepší naději na přežití než děti, které byly diagnostikovány a залéčeny později, a tím pádem již trpěly na závažnější a vnitřní orgány poškozující infekce (10). Vzhledem k výše uvedenému se tato skupina onemocnění ukázala být ideálním kandidátem pro zavedení screeningové vyšetření novorozenců (11). Jedná se totiž o onemocnění, které je bez provedení rekonstituce imunitního systému fatální, po narození má krátkou asymptomatickou periodu, k dispozici je účinná terapie, časnější terapeutický zásah znamená lepší prognózu pacienta a navíc existuje laboratorní vyšetření, které umožňuje detekci závažného postižení lymfocytů ihned po narození (12).

S prvním pokusem o časný záchyt novorozenců s diagnózou SCID přišla v roce 1997 skupina kolem Buckleyové a Puckové, která ukázala na to, že u většiny pacientů s diagnózou SCID se vyskytuje snížení absolutního počtu lymfocytů v diferenciálním krevním obraze (13). Nicméně SCID pacienti se sníženým počtem T lymfocytů, ale zároveň zvýšeným počtem B lymfocytů nebo NK buněk nemuseli mít celkovou lymfopenii, čímž by při použití této screeningové metody unikli ze zřetele. Podobně falešně negativní výsledky byly získány v případě přítomnosti maternofetálního engraftmentu T lymfocytů, při kterém se v cirkulaci kojence nacházejí mateřské T lymfocyty. Zavedení screeningového vyšetření bylo umožněno až zjištěním, že během vývoje T lymfocytů dochází k přeskupování genů kódujících T-buněčný receptor, což vede ke vzniku široké škály T lymfocytů, které dokáží rozpoznat velké množství různých antigenů. Při tomto procesu dochází k odštěpení již dále nepotřebných fragmentů DNA, které se na koncích spojí do kroužku. Takto vznikají tzv. TRECs z anglického „T cell receptor excision circles“. Tyto nadbytečné kroužky DNA nejsou schopny další replikace, proto se jejich množství v buňkách postupně snižuje s každým dalším kolem buněčného dělení. Kvantifikace počtu TRECs pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) odpovídá počtu nově vytvořených naivních T lymfocytů, které se dostávají z thymu do periferní cirkulace. Děti mají po narození vyšší počet TRECs (přibližně 1 TREC na 10 T lymfocytů) v porovnání se staršími dětmi nebo dospělými osobami (10–100krát nižší počet TRECs), kdy ke zvýšení počtu T lym-

focytů dochází proliferací již dříve vytvořených T lymfocytů v periferní místo zvýšené produkce naivních T lymfocytů thymem (14). Později byly popsány také KRECs (z anglického „kappa-deleting recombination excision circles“), což jsou malé kruhové DNA molekuly, které vznikají během vývoje B lymfocytů při rekombinaci genů pro těžký a lehký řetězec imunoglobulinů (15). Podobně jako TRECs se neúčastní další replikace a jejich počet zůstává stabilní v buňkách, které se již nedělí. TRECs jsou tvořeny během pozdních fází vývoje T lymfocytů prakticky před jejich uvolněním z thymu do periferní cirkulace, takže jejich hladina v periferní krvi odráží aktivitu thymu (16, 17). Na druhou stranu KRECs jsou vytvářeny v časných fázích vývoje B lymfocytů až po vyzrálé B lymfocyty. Počet KRECs v periferní krvi odráží počet naivních vyzrálých B lymfocytů (15). Je třeba si však uvědomit, že vyšetření pomocí TRECs a KRECs nezachytí poruchy funkce lymfocytů, které vzniknou až po přeskupení DNA v procesu VDJ rekombinace.

Novorozenecký laboratorní screening je součástí preventivní péče a jeho cílem je rychlá diagnostika a včasná léčba novorozenců se vzácnými onemocněními. První novorozenecký screeningový program byl vyvinut v 60. letech minulého století ve Spojených státech amerických profesorem Robertem Guthriem, kterému se podařilo vyvinout metodu, která umožňovala stanovení fenylalaninu v suché kapce kapilární krve odebrané na filtrační papírek (18). Screening fenylketonurie se stal prvním a je doposud nejvíce rozšířeným novorozeneckým screeningem na světě. V České republice projde každoročně screeningovým vyšetřením přibližně 110–115 tisíc novorozenců, což jsou téměř všichni novorozenci daného roku až na malé množství nově narozených dětí, které přišly na svět mimo zdravotnická zařízení či jejich zákonní zástupci odmítli provedení screeningového vyšetření. Odběr krve z paty novorozence je prováděn 48–72 hodin po porodu.

Pod záštitou Národní screeningového centra České republiky se do počátku roku 2024 provádělo screeningové vyšetření novorozenců na přítomnost celkem 18 onemocnění (kongenitální hypotyreózy, kongenitální adrenální hyperplazie, cystické fibrózy a celkem 15 typů dědičných poruch metabolismu). Mezi ně se od 1. ledna 2024 zařadil nově také screening těžké kombinované imunodeficience (SCID) a spinální muskulární atrofie (SMA). Pro screeningovou analýzu těchto onemocnění není nutný další odběr vzorku, protože vyšetření se provádí ze stejné suché kapky krve odebírané pro rutinní novorozenecký screening.

Zavedení plošného screeningu SCID předcházelo 2 roky trvající pilotní projekt. Primárním cílem pilotního projektu bylo zachytit pacienty s diagnózou SCID. Nicméně vyšetřením počtu TRECs a KRECs je možné zachytit kromě SCID také část pacientů s některými dalšími závažnými imunodeficiencemi, pro které je charakteristická lymfopenie. Mezi ně patří například Xvázaná agamaglobulinemie (XLA), autozomálně recesivně dědičná agamaglobulinemie (ARAG), diGeorgův syndrom (DGS), ataxia teleangiectasia (AT), Downův syndrom (DS), Nijmegen breakage syndrom (NBS) a další.

Laboratorní vyšetření SCID metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (QR-PCR) provádějí dvě pracoviště, a to Diagnostické laboratoře dědičných poruch metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a Centrum molekulární biologie a genetiky Interní hematologické a onkologické kliniky Fakultní nemocnice Brno.

U pacientů s podezřením na zachycení vyšetřovaného onemocnění následuje podrobnější imunologické vyšetření z čerstvých krevních vzorků, které zajišťuje Ústav imunologie Fakultní nemocnice v Motole a Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno ve spolupráci s Ústavem klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně (19). Dle předběžných výsledků zveřejněných na webových stránkách Národního screeningového centra (<https://nsc.uzis.cz>) bylo v časovém období od ledna 2022 do prosince 2023 provedeno 178 639 screeningových vyšetření, kterými bylo odhaleno 21 novorozenců s diagnózou SMA, 1 novorozenec s diagnózou SCID a dalších 17 novorozenců s jinou poruchou funkce imunitního systému (např. XLA, ARAG, DGS a další) (20). Nedílnou součástí celého projektu je mezioborová spolupráce biochemiků, genetiků, imunologů a dalších klinických lékařů.

Zavedením novorozeneckého screeningu je naprostá většina kojenců s diagnózou SCID odhalena časně po narození namísto klasické prezentace infekčními komplikacemi v prvních měsících života, což vede k jejich časné léčbě, a tím pádem lepším klinickým výsledkům. Navíc vyšetření pomocí TRECs a KRECs neodhalí pouze většinu forem SCID, ale také celou řadu méně závažných poruch funkce imunitního systému, které by byly dle povahy své závažnosti odhaleny až s různě dlouhým diagnostickým zpožděním. Na druhou stranu screeningové vyšetření pomocí TRECs a KRECs nemusí zachytit celou škálu vrozených poruch imunity. Obecně se jedná o vrozené poruchy imunitního systému, které mají lehce snížené nebo normální počty lymfocytů, ale také některé formy SCID nebo hypogamaglobulinemii, které mohou být mírnější nebo se mohou rozvinout až později během života.

Novinky v symptomatických možnostech léčby pacientů s PID/IEIs

Díky rozšiřujícímu se povědomí o patogenezi PID/IEIs se zvyšuje množství léčiv, která lze k terapii těchto onemocnění využít. Kromě základních symptomatických terapeutických přístupů k pacientům s diagnózou PID/IEIs, kam patří antimikrobiální léčba, imunoglobulinová substituční léčba nebo případně enzymová substituční léčba, se v poslední době dostává do popředí zejména biologická terapie pomocí monoklonálních protilátek a tzv. malých molekul. Jejich výhodou je schopnost zacílit na některou ze složek imunitní dráhy nebo molekulární defekt, čímž se zvyšuje jejich schopnost kontrolovat klinické příznaky daného onemocnění za současného snížení množství nežádoucích účinků. Tyto léčiva se využívají zejména u podskupiny PID/IEIs, která se označuje jako primární imunodeficiencie s imunitní dysregulací (PIRDs) (21). Z hlediska klinického obrazu je pro ně kromě zvýšené náchylnosti k infekcím charakteristická především přítomnost autoimunitních, lymfoproliferativních, autoinflamatorních, těžkých atopických nebo maligních komplikací (21). Ideální vybalancování léčby těchto pacientů je mnohdy obtížné, protože imunosupresivní terapie ovlivňující příznaky dysregulace imunitního systému je na druhou stranu spojena s rizikem rozvoje infekčních komplikací.

V dnešní době se u pacientů s PID/IEIs používá nebo je zkoušena celá řada moderních léčiv. První skupinou jsou monoklonální protilátky (mAb) působící jako antagonisté různých cytokinů nebo jejich receptorů, kam patří antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru alfa anti-TNF-alfa

(adalimumab, infliximab, etanercept), cytokinu IL-1 (anakinra, canakinumab), receptoru pro IL-4 (dupilumab), cytokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), IL-6 (tocilizumab), IL12/23 (ustekinumab) a interferonu gamma IFN-gamma (emapalumab). Další skupinou jsou mAb namířené proti různým buňkám nebo jejich produktům, jako je mAb proti molekule CD20 cílící na B lymfocyty (rituximab), mAb namířená proti imunoglobulinu IgE (omalizumab) nebo mAb namířená proti C5 složce komplementu (eculizumab). Mezi tzv. inhibitory malých molekul se řadí analoga molekuly CTLA-4 (abatacept) a inhibitory Janusových kináz JAK (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib). Skupinu kinázových inhibitorů tvoří mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus, temsirolimus) a inhibitory fosfatidylinositol 3-kinázy PI3K (leniolisib). Do poslední skupiny léčiv patří imunostimulační látky, a to rekombinantní cytokin IFN-gamma (22).

Příkladem jednoho z nejvíce zastoupených prototypických onemocnění patřících do skupiny PIRDs, u kterého se nabízí užívání těchto moderních léčiv, je běžná variabilní imunodeficience (CVID) (23). Jedná se o nejčastější symptomatickou vrozenou poruchu tvorby protilátek, kde se kromě zvýšené náchylnosti k infekčním komplikacím objevují také důsledky přítomnosti imunodysregulace v podobně rozvoje granulomatózně-lymfocytárního intersticiálního plicního onemocnění (GLILD), CVID enteropatie nebo jaterního postižení. Mezi léčiva s potenciálem ovlivnit tyto komplikace patří mTOR inhibitory (sirolimus), JAK inhibitory (tofacitinib), mAb anti-IL-12/23 (ustekinumab), mAb namířené proti faktoru aktivujícímu B lymfocyty BAFF (belimumab) nebo analoga molekuly CTLA-4 (abatacept) (23). Dalším příkladem jsou onemocnění, která byla původně vzhledem k podobným klinickým a laboratorním rysům řazena do diagnózy CVID a jejich oddělení došlo až po odhalení genetické příčiny těchto fenotypů. Jedná se o CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) haploinsuficienci a LRBA (lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein) deficienci. CTLA-4 představuje protein exprimovaný na povrchu T lymfocytů, který hraje klíčovou roli v negativní regulaci jejich aktivity, čímž zabraňuje nadměrné imunitní reakci. U těchto onemocnění se vyskytuje snížené množství molekuly CTLA-4 nebo její porušený intracelulární transport. Proto se k jejich léčbě využívá CTLA-4 fúzní protein (abatacept, belatacept), který se skládá z Fc fragmentu lidské IgG1 molekuly připojené k extracelulární doméně CTLA-4 (21). Inhibitory Janusových kináz (JAK inhibitory) jsou skupinou léčiv, která se používají k modulaci imunitního systému a hrají tak klíčovou roli v léčbě různých autoimunitních a zánětlivých onemocnění (24). Janusovy kinázy představují skupinu enzymů, které přenášejí signály z povrchu buněk do jejich jádra prostřednictvím tzv. JAK-STAT signalizační dráhy. Tato dráha je důležitá pro aktivaci různých imunitních buněk a regulaci produkce cytokinů (24). Jednotlivé složky této dráhy (JAK1–3, STAT1–6 a TYK2) mohou být postiženy „gain-of-function“ (GOF) nebo „lost-of-function“ (LOF) mutací, což vede k rozvoji imunitní dysregulace a autoimunitní manifestace. Blokování JAK-STAT signalizační dráhy pomocí JAK inhibitorů (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib) může snížit nadměrnou imunitní aktivaci, která je často spojena s autoimunitními a zánětlivými stavy (25). JAK inhibitory byly úspěšně použity v léčbě autozomálně dominantního hyper-IgE syndromu (AD-HIES) způsobeného STAT3 GOF mutací, chronické mukokutánní kandidózy

(CMC) způsobené STAT1 GOF a dalších pacientů s onemocněními charakterizovanými zvýšenou aktivací JAK/STAT signální dráhy (25). U JAK inhibitoru ruxolitinibu byla také prokázána účinnost u pacientů s hemofagocytující lymfohistiocytózou (HLH) (26). Inhibitory mTOR se ukázaly být účinné u pacientů s poruchou T regulačních lymfocytů, jako je IPEX syndrom (imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaný) (27) nebo autoimunitní polyglandulární syndrom (ALPS) (28). Inhibitory PI3K inhibitory společně s mTOR inhibitory je možné využít v terapii pacientů se syndromem aktivované fosfatidylinositol 3-kinázy (APDS) (29).

Novinky v kurativních možnostech léčby pacientů s PID/IEIs

Zatím nejrozšířenějším kurativním přístupem u pacientů se závažnými formami PID/IEIs je alogenní HSCT. Na rozdíl od HSCT prováděné z důvodu terapie maligního krevního onemocnění není cílem eradikace nádorové buněčné linie, ale navození rekonstituce imunitního systému dlouhodobým udržením stabilního dárcovského chimerismu, a tím pádem korekce klinického fenotypu pacienta (30). První úspěšná HSCT u pacienta s diagnózou SCID byla provedena v roce 1968 (8), přičemž v České republice se HSCT provádí od 90. let minulého století. Postupem času došlo k rozšíření portfolia závažných PID/IEIs vhodných k provedení HSCT o Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS), hyper-IgM syndrom (HIGM), familiární hemofagocytující lymfohistiocytózu (FHLH), X-vázané lymfoproliferativní onemocnění (XLP), chronickou granulomatózní chorobu (CGD), těžkou kongenitální neutropenii a některé další závažné kombinované imunodeficiencie (31). Dnes neexistují jednoznačné protokoly pro transplantaci většiny pacientů s PID/IEIs. Současná platná doporučení vycházejí z publikovaných dat a zkušeností expertů jednotlivých transplantačních center (31). K alogenní HSCT se většinou přistupuje u pacientů s diagnózou SCID nebo FHLH, zatímco u ostatních diagnóz se o provedení HSCT rozhoduje na základě jejich imunologických parametrů, závažnosti klinických projevů, míře aktuálního nebo očekávaného poškození vnitřních orgánů, ale také dostupnosti vhodného dárce (32). Je to dáno zejména širokou klinickou heterogenitou jednotlivých onemocnění a také nedostatkem prospektivních studií, které by přinesly jasné údaje ohledně úspěšnosti provedení HSCT a dalšího zdravotního vývoje těchto pacientů (33). I když během posledních let dochází k neustálé modifikaci přípravných myeloablačních režimů před provedením samotné HSCT ve smyslu používání co nejšetrnějších přístupů, má provádění HSCT u pacientů s PID/IEIs stále své limitace (34). Mezi ně patří například obtíže s nalezením HLA identického dárce, riziko odhojení štěpu nebo naopak rozvoje reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) nebo infekční komplikace. HSCT tedy stále představuje základní život zachraňující léčebný přístup, který sice zlepšuje vyhlídky na přežití pacientů, ale imunologické komplikace představují nejvýznamnější zdroj morbidit a potenciální mortality těchto pacientů (35).

Proto by u PID/IEIs pacientů s monogenní genetickou poruchou mohla být další kurativní nadějí genová terapie. Jedná se o moderní biomedicínskou metodu, která se zaměřuje na léčbu nebo prevenci onemocnění pomocí úpravy genetického materiálu pacienta.

Základem této terapie je vložení, odstranění nebo úprava specifických genů v buňkách pacienta, což může opravit genetické mutace způsobující dané onemocnění (36). Mezi základní přístupy genové terapie patří transdukcí genu pomocí virového vektoru (vložení nové kopie genu, která nahrazuje poškozený gen) a úprava genů (přímá modifikace genů v genomu). Transdukcí genu pomocí virového vektoru je možné provést dvěma způsoby. V případě tzv. ex vivo genové terapie jsou buňky nejprve odebrány z těla pacienta, geneticky upraveny v laboratoři a následně vráceny zpět do těla pacienta. Vektor nesoucí upravený gen je vpraven do prekurzorové nebo zárodečné buňky, takže se opravený gen nachází v dceřiných buňkách vznikajících proliferací mateřské buňky. Pro návrat do cirkulace pacienta je možné vybrat pouze ty buňky, které byly úspěšně geneticky upraveny, což snižuje riziko nežádoucích účinků. U in vivo genové terapie je genetický materiál dodán přímo do těla pacienta pomocí neintegračních virových vektorů, které jsou navrženy tak, aby cíleně infikovaly specifické buňky a zavedly do nich požadovaný upravený gen. Tento gen se dostává do dlouze žijících postmitotických nebo pomalu se dělících buněk a přetrvává v něm pouze po celý život dané buňky (36). Technologie genové editace je dosud nejúčinnější metodou pro provedení cílené změny sekvence DNA v buňce. Pomocí uměle připravených nukleáz (např. ZNF, TALEN, CRISPR-Cas) se na určených místech v genomu vytvářejí dvouřetězcové zlomy, což umožňuje úpravu poškozené části genu, přičemž následně jsou nastartovány přirozené endogenní buněčné procesy vedoucí k reparaci těchto zlomů. Pro léčbu mutací vedoucích ke ztrátě funkce určitého proteinu (LOF mutace) může být použita metoda transdukcí genu pomocí virového vektoru, zatímco v případě mutací genů vedoucích k nadprodukcí daného proteinu (GOF mutace) bude snad v budoucnu možné využít metodu genové editace (37).

Velkým průlomem v genové terapii pacientů s PID/IEIs byl rok 2016, kdy Evropská léková agentura (EMA) schválila přípravek StrimvelisTM pro genovou terapii pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí v důsledku deficitu enzymu adenosindeaminázy (ADA-SCID) (38). Tuto léčebnou modalitu je možné použít u těch pacientů s ADA-SCID, kteří nemohou podstoupit HSCT z důvodu nenalezení vhodného dárce. Jedná se ex vivo genovou terapii, při které jsou podávány autologní CD34+ kmenové buňky pacienta transdukované retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci. Genová terapie sice vede k významnému zlepšení poruchy funkce imunitního systému těchto pacientů, ale neovlivní další přidružené komplikace, jako je ztráta sluchu nebo neurovývojový deficit (39). Genová terapie je v rámci probíhajících klinických hodnocení zkoušena u pacientů s dalšími formami SCID (X-vázaný SCID, Artemis SCID a RAG1 SCID), ale také u pacientů s WAS, CGD nebo deficitem leukocytárních integrinů typu 1 (LAD-1) (35). Použití genové editace bylo publikováno v preklinických studiích pacientů s diagnózou X-SCID, X-CGD, CD40L, CTLA4, XLP, RAG1 a WAS (35). S genovou terapií jsou spjata také jistá potenciální rizika. Zpočátku se u pacientů při užívání retrovirových vektorů objevovaly závažné komplikace, které spočívaly v rozvoji leukemie u některých léčených pacientů. Toto riziko se výrazně zmenšilo při přechodu na lentivirové vektory. Také genová editace může kromě jiného způsobit

nechtěné změny v jiných částech genomu, což může vést k neplánovaným genetickým modifikacím (40).

Závěr

Vrozené poruchy imunitního systému představují stále se rozšiřující skupinu onemocnění, u které se díky pokrokům v objasňování jejich patogeneze daří také zvyšovat množství diagnostických a terapeutických přístupů. Velkým pokrokem na poli PID/IEIs v České republice je zavedení celoplošného screeningu SCID na počátku roku 2024. Rozvíjí se také léčebné možnosti, mezi které patří stále častější využívání biologické terapie pomocí monoklonálních protilátek

a tzv. malých molekul. Pokroky jsou zaznamenávány také v možnostech genové terapie. S postupujícím poznáním však přichází i nové výzvy týkající se diagnostických, terapeutických i etických aspektů, se kterými se budeme muset v budoucnosti vyrovnat. Největší limitací širšího používání nových léčivých přístupů je kromě jejich ceny také fakt, že je zatím k dispozici jen velmi málo randomizovaných placebem kontrolovaných studií. V budoucnosti se snad dočkáme prospektivních klinických studií na ideálně co největším počtu pacientů s konkrétní diagnózou tak, aby mohla být pro jednotlivá vzácná onemocnění připravena jasná doporučení a postupy stran jejich diagnostiky i 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:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):717-732.
- Quinn J, Modell V, Orange JS, et al. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:1-19.
- von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, et al. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. *Front Pediatr.* 2024;12:1279112.
- Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency SCID: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):539-546.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-1520.
- Wekell P, Hertting O, Holmgren D, et al. Fifteen-minute consultation: Recognising primary immune deficiencies in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104(5):235-243.
- Chinn IK, Shearer WT: Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):671-694.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;275(83):1366-1369.
- Chan A, Scalchunes C, Boyle M, et al. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clin Immunol.* 2011; 138(1):3-8.
- Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):417-426.
- Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53RR-1:1-29.
- Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968;65(4):281-393.
- Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr.* 1997;130(3):378-387.
- Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):607-616.
- van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.* 2007;204(3):645-655.
- Al-Harhi L, Marchetti G, Steffens CM, et al. Detection of T cell receptor circles (TRECs) as biomarkers for de novo T cell synthesis using a quantitative polymerase chain reaction-enzyme linked immunosorbent assay PCR-ELISA). *J Immunol Methods.* 2000;237(1-2):187-197.
- Dion ML, Sékaly RP, Cheyrier R. Estimating thymic function through quantification of T-cell receptor excision circles. *Methods Mol Biol.* 2007; 380:197-213.
- Guthrie R. The origin of newborn screening. *Screening.* 1992;1:5-15.
- Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 2023; částka 17:3-15.
- Bartůňková J, Bloomfield M, Havlišová M, et al. News in immunology. *Vnitř Lek.* 2023;69(2):133-137.
- Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20(6):582-590.
- Makkoukdji N, Pundit V, Wyke M, et al. Targeted treatments for immune dysregulation in inborn errors of immunity. *Explor Immunol.* 2024;4:218-37.
- Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency CVID: current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(6):627-638.
- Hadjadj J, Frémond ML, Neven B. Emerging Place of JAK Inhibitors in the Treatment of Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:717388.
- Fischer M, Olbrich P, Hadjadj J, et al. JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(1):275-286.e218.
- Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2022;139(24):3493-3504.
- Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr.* 2005;147(2):256-259.
- Paskiewicz A, Niu J, Chang C. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A disorder of immune dysregulation. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103442.
- Ali A, Qureshi A, Shigri AF, et al. Leniolisib: a drug providing a promising avenue for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS). *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(7):3812-3813.
- Morris EC. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):649-660.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052-2062.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217-1239.
- Slatter M, Lum SH. Personalized hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2023;14:1162605.
- Nishimura A, Miyamoto S, Imai K, et al. Conditioning regimens for inborn errors of immunity: current perspectives and future strategies. *Int J Hematol.* 2022;116(1):7-15.
- Ott de Bruin LM, Lankester AC, Staal FJT. Advances in gene therapy for inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(6):467-477.
- High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-464.
- Fischer A. Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(6):397-408.
- Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an. *EMBO Mol Med.* 2017;9(6):737-740.
- Kohn DB, Booth C, Shaw KL, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2002-2013.
- Kohn DB, Chen YY, Spencer MJ. Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Ther.* 2023;30(10-11):738-746.

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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

**Vydavatel:**

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2025
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 2025 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



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 v 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, průjmu 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 fotosenzitizujících reakcí. Léky ze sulfonamidů nebo derivátů sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřením 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, topirid, 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. **Uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávaní.

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. Neplzeňská 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



Vnitřní lékařství

E-8

2024
ROČNÍK 70



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Value of electrocardiogram and chest X-ray examinations in preoperative management

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Album-in & Album-out – pohled za oponu nových doporučení

Mikrobióm a ateroskleróza

KAZUISTIKY

Neúmýslné intravenózní podání P-PNC a infuzní set jako záchranná brzda

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Value of electrocardiogram and chest X-ray examinations in preoperative management

Význam elektrokardiogramu a rentgenu hrudníku v předoperačním managementu

Bronislav Čapek, Jan Václavík, Klára Benešová, Jiří Jarkovský - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Album-in & Album-out – pohled za oponu nových doporučení

Album-in & Album-out – a look behind the curtain of new recommendations

Jiří Müller, Martin Matějovič - - - - - E11

Mikrobióm a ateroskleróza

Microbiome and atherosclerosis

Pavol Fülöp, Marianna Vachalcová, Barbora Sepešiová, Denisa Harvanová, Katarína Šoltys, Gabriel Valočik- - - - E15

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Neúmyslné intravenózní podání P-PNC a infuzní set jako záchranná brzda

Unintended Intravenous Administration of P-PNC and the Infusion Set as a Safety Brake

Vojtěch Fišera, Kateřina Langmaierová, Michaela Rothová, Petr Vojtíšek, Andrea Vlčková - - - - - E19

Value of electrocardiogram and chest X-ray examinations in preoperative management

Bronislav Čapek^{1,2}, Jan Václavík^{3,4}, Klára Benešová⁵, Jiří Jarkovský⁵

¹Department of Internal Medicine, Associated Medical Facility Krnov, Krnov, Czech Republic

²Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic

³Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁴Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁵Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Aims: An electrocardiogram (ECG) and chest X-ray (CXR) are widely used in the preoperative period for patients undergoing non-cardiac surgery (NCS). We aimed to assess whether preoperative ECG and CXR had any impact on changes in preoperative management for an unselected population undergoing non-elective NCS.

Methods: We retrospectively reviewed records of hospitalized patients undergoing an internal preoperative examination in 2015-2021. The primary endpoint was a change in preoperative management that caused postponement or complete cancellation of a surgery (PCCS), due to an abnormal ECG or CXR.

Results: We enrolled 2362 patients. 72% had an abnormal ECG and 33% had an abnormal CXR. PCCS due to an abnormal ECG or CXR occurred in 4 (0.17%) and 5 (0.21%) patients, respectively. In all cases, the change in preoperative management was due to a supraventricular tachyarrhythmia (SVT) on the ECG or pneumonia on the CXR. Patients with PCCS due to SVT had a rapid heart rate (HR) (mean 141 bpm vs. 79 bpm in others). An HR cut-off value <125 bpm had a 100% negative predictive value (NPV) for PCCS. Patients with PCCS due to pneumonia had higher C-reactive protein levels (CRP) (median 189 mg/l vs. 7 mg/l in others). A CRP cut-off value <62 mg/l had 100% NPV for PCCS. There was an increased 90-day post-operative all-cause mortality risk in patients with HR above 100 bpm (RR=2.08), increasing even more with higher HRs, and abnormal CXR findings compared to normal CXR (RR=2.49).

Conclusions: Both ECG and CXR had very limited value in the preoperative management of hospitalized patients undergoing non-elective NCS. We recommend HR (>100 bpm) and CRP (>61 mg/l) as indicators for ECG and CXR testing, rather than age, as an addition to patient history and clinical findings. HR above 124 bpm should distinguish the patients with higher probability of changes in preoperative management. We also recommend using an abnormal CXR (if available) and a heart rate exceeding 100 bpm to identify patients at a higher relative risk of postoperative mortality.

Keywords: Arrhythmias, C-Reactive Protein, Electrocardiography, Pneumonia, Retrospective Studies, X-rays

Význam elektrokardiogramu a rentgenu hrudníku v předoperačním managementu

Cíle: Elektrokardiogram (EKG) a rentgen hrudníku (CXR) jsou běžně používány v předoperačním období u pacientů podstupujících nekardiální operace (NCS). Cílem této studie bylo zhodnotit, zda mají předoperační EKG a CXR vliv na změny v předoperačním managementu u neselektované populace podstupující neplánované NCS.

Metody: Retrospektivně jsme analyzovali záznamy hospitalizovaných pacientů, kteří podstoupili interní předoperační vyšetření v letech 2015–2021. Primárním cílovým ukazatelem byla změna předoperačního managementu, která vedla k odložení nebo úplnému zrušení operace (PCCS) z důvodu abnormálního EKG nebo CXR.

Výsledek: Do studie bylo zařazeno 2362 pacientů. Abnormální EKG mělo 72 % a abnormální CXR 33 % pacientů. PCCS z důvodu abnormálního EKG nebo CXR se vyskytlo u 4 (0,17 %) a 5 (0,21 %) pacientů. Ve všech případech byla změna předoperačního

MUDr. Bronislav Čapek

Department of Internal Medicine, Associated Medical Facility Krnov, Krnov, Czech Republic
capek.bronislav@szzkrnov.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(8):E3-E10

Článek přijat redakcí: 24. 9. 2024

Článek přijat po recenzích: 26. 11. 2024

managementu způsobena supraventrikulární tachyarytmií (SVT) na EKG nebo pneumonií na CXR. Pacienti s PCCS kvůli SVT měli rychlý srdeční rytmus (HR) (průměrně 141 tepů za minutu oproti 79 u ostatních). Hodnota HR pod 125 tepů/min měla 100% negativní prediktivní hodnotu (NPV) pro PCCS. Pacienti s PCCS kvůli pneumonii měli vyšší hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) (medián 189 mg/l oproti 7 mg/l u ostatních). Hodnota CRP pod 62 mg/l měla 100% NPV pro PCCS. Riziko 90denní pooperační úmrtnosti bylo zvýšené u pacientů s HR nad 100 tepů/min (RR=2,08), přičemž riziko dále rostlo s vyšším HR, a u pacientů s abnormálním CXR ve srovnání s normálním CXR (RR=2,49).

Závěry: EKG i CXR měly velmi omezenou hodnotu v předoperačním managementu hospitalizovaných pacientů podstupujících neplánované NCS. Doporučujeme použít HR (> 100 tepů/min) a CRP (> 61 mg/l) jako indikátory pro testování EKG a CXR, spíše než věk, jako doplněk k anamnéze a klinickým nálezům. HR nad 124 tepů/min by měl odlišit pacienty s vyšší pravděpodobností změn v předoperačním managementu. Také doporučujeme využít abnormální CXR (pokud je dostupný) a HR přesahující 100 tepů/min k identifikaci pacientů s vyšším relativním rizikem pooperační úmrtnosti.

Klíčová slova: arytmie, c-reaktivní protein, elektrokardiografie, pneumonie, retrospektivní studie, rentgenové snímky.

Introduction

An electrocardiogram (ECG) and a chest X-ray (CXR) are widely used in the preoperative period for patients undergoing non-cardiac surgery (NCS), even before a low-risk surgery. However, guideline recommendations are to limit these tests in low-risk cases (1-2).

A previous multivariate analysis showed that patients over 64 years old with a history of hypertension were at greater risk of major ECG changes (3), and that finding was supported by other studies (4). However, an analysis of over 150 000 patients revealed that a preoperative ECG (despite being abnormal) provided only limited clinical information, beyond the patient's demographic and clinical history, for predicting in-hospital deaths and perioperative myocardial infarctions (5). In low-risk patients that underwent low-risk surgery, a preoperative ECG did not predict early treatment termination and triggered very few surgery cancellations; thus, it had very little effect on preoperative management (6). In a study of 991 patients over 40 years of age that underwent an elective NCS, an abnormal ECG rarely interfered with preoperative management (7). On the other hand, a prospective study from 2002 suggested that an ECG should be conducted in patients over 40 years of age or those with cardiac or respiratory symptoms prior to an elective NCS, even though an abnormal ECG led to preoperative changes in only 0.5% of the patients (8). Older studies on patients prior to an elective NCS reported a low to high prevalence of ECG abnormalities, but they had little influence on preoperative management (9-10). No randomized controlled trial has shown that a preoperative ECG could reduce postoperative complications or mortality. Furthermore, one study showed that a disturbing percentage of ECGs were not even reviewed prior to an NCS (11).

A preoperative CXR is unnecessary in many patients undergoing an elective surgery (12), but it greatly increases the costs (13-14). In a small study (in an elective setting), a high percentage of older patients (over 70 years) had abnormal findings on a preoperative CXR (15); however, changes in preoperative management due to these findings were not studied. Moreover, surgical or anesthetic procedures are rarely modified due to an abnormal CXR in general surgery for patients without cancer (16-17). Consequently, age, and a few other cut-off values, have been proposed to limit the routine use of preoperative CXR (18-20). A study from 1988 showed that there were no complications directly associated

with the lack of preoperative CXR (21). Another study showed that perioperative complications did not increase as a result of no preoperative testing (in a given population of ambulatory patients undergoing surgery) (22). In a multi-center study, the usefulness of preoperative CXR increased with age and The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system (23).

While in foreign countries the performance of ECG and CXR leads to an increase in the cost of surgery, in the Czech Republic, the cost of ECG or CXR does not significantly increase the overall surgical costs, but on the other hand might lead to an increased staff workload, thus wasting valuable personal resources.

However, those studies were performed either on somewhat selected groups of patients or prior to an elective NCS. The present study investigated the value of preoperative ECG and CXR and their impact on changes in preoperative management in an unselected population undergoing non-elective NCS.

Methods

Study design and patients

This study was designed as a retrospective, single-center analysis, based on hospital records of patients that underwent internal preoperative examinations before a non-elective NCS. There were no exclusion criteria. A computerized search identified all consecutive patients that underwent an internal examination required by any specialty, between November 2015 and September 2021. The total number of reviewed internal examinations was 4074. Of these, 2362 were preoperative internal examinations. All 2362 preoperative internal examinations were included in the analysis to provide unselected patient data.

All enrolled patients were hospitalized and scheduled for non-elective NCS. The surgeries included postponable, semi-acute, acute, and urgent. The fields of surgery included abdominal surgery, traumatology, urology, neurosurgery, gynecology, vascular surgery, proctosurgery, and otorhinolaryngology.

For each enrolled patient, we recorded 53 parameters. These parameters included age, sex, disease history, surgical field, height, weight, body-mass index (BMI), smoking, basic laboratory parameters, blood

pressure, detailed descriptions of the ECG and CXR, changes in preoperative management, complications after surgery, and mortality.

Study goals

The primary goal of this analysis was to determine whether an ECG or CXR, acquired prior to non-elective NCS in hospitalized patients, had any impact on changes in preoperative management. We defined a change in a preoperative management as a postponed or completely canceled surgery (PCCS). We also recorded any relevant changes in preoperative medications, such as adjustments in beta-blocker doses or anti-arrhythmic therapy. Sometimes, additional tests were initiated, based on an abnormal ECG or CXR, which turned out to be unnecessary and did not provide any additional information. Therefore, those tests did not actually change the preoperative management. In those cases, we did not record a change in preoperative management; on the contrary, we recorded these as pointless time delays.

The secondary goal was to identify potential predictors of a change in preoperative management, due to ECG or CXR findings. We aimed to suggest some cut-off values of the identified predictors, which could be used to reduce the number of unnecessary procedures.

Study oversight

The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines, and it was approved by the local Ethics Committee. Given the retrospective study design, patients did not provide informed consent before study entry.

All the authors involved had access to all patient data and the results of statistical analyses. All the authors agreed to vouch for the accuracy and completeness of the analyzed data.

Statistical analysis

Standard descriptive statistics were applied in the analysis. Continuous variables are expressed as the mean \pm SD or the median and interquartile range. Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies. Differences between patients with and without PCCS were analyzed with the Mann-Whitney test, for continuous variables, and Fisher's exact test, for categorical variables.

Parameters were selected for their abilities to predict PCCS; this was evaluated with a receiver operating characteristic (ROC) analysis and described with the area under the curve (AUC), its confidence interval (CI), and statistical significance (p -value <0.05). The optimal cut-off values were determined by maximization of the Youden index. The analysis was performed in SPSS 28.0.1.1 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, 2021).

Results

We enrolled a total of 2362 patients scheduled for NCS that underwent an internal preoperative examination between September 2015 and November 2021. All patients were included in the primary analysis. Their mean age was 63.4 years, and 48% were women. Among these patients, 56.4% had a history of arterial hypertension, 22.8% had a history of diabetes, and 16.5% had a history of chronic coronary syn-

drome. The mean heart rate was 79 beats per minute (bpm); the median serum C-reactive protein (CRP) level was 8 mg/l. The clinical and other characteristics of the patients are provided in Table 1.

Prior to surgery, only 6 patients did not undergo ECG testing, and 86 patients did not undergo CXR testing. Among these patients, 72% had an abnormal ECG and 33% had an abnormal finding on a CXR. Characteristics of the physiological ECGs and abnormal CXRs used in this study are described in Tables 2 and 3.

A PCCS due to a pathological ECG or CXR finding occurred in 4 (0.17%) and 5 (0.21%) patients, respectively, in the entire group. Supraventricular tachyarrhythmia (SVT) was the only reason for a change in preoperative management due to the ECG findings. Pneumonia was the only reason for a PCCS due to CXR findings.

Tab. 1. Patient clinical and other characteristics

Parameter	Category	Value
Age, y		63 (\pm 15)
Sex	Men	1.227 (51.9)
	Women	1.135 (48.1)
Hypertension	No	1.030 (43.6)
	Yes	1.332 (56.4)
Dyslipidemia	No	1.758 (74.4)
	Yes	604 (25.6)
Atherosclerosis	No	2.091 (88.5)
	Yes	271 (11.5)
Chronic coronary syndrome	No	1.972 (83.5)
	Yes	390 (16.5)
Chronic heart failure	No	2.299 (97.3)
	Yes	63 (2.7)
Chronic kidney disease	No	2.222 (94.1)
	Yes	140 (5.9)
Ischemic or hemorrhagic stroke	No	2.157 (91.3)
	Yes	205 (8.7)
Atrial fibrillation	No	2.169 (91.8)
	Yes	193 (8.2)
Diabetes mellitus	No	1.824 (77.2)
	Yes	538 (22.8)
Pulmonary disease	No	2.053 (86.9)
	COPD	133 (5.6)
	AB	100 (4.2)
	ACOS	14 (0.6)
	Other	62 (2.6)
Oncological disease, malignancy	No	2.026 (85.8)
	Yes	336 (14.2)
BMI, kg/m ²		28 (\pm 6)
Smoking	Non-smoker	1.381 (58.5)
	Smoker	702 (29.7)
	Ex-smoker	279 (11.8)
Potassium, mmol/l		4.24 (\pm 0.48)
CRP, mg/l		8 (3–43)
Systolic blood pressure, mmHg		139 (\pm 21)
Diastolic blood pressure, mmHg		80 (\pm 12)
Heart rate, beats/min		79 (\pm 16)

Values are the mean (\pm standard deviation), number (%), or median (interquartile range), as indicated. COPD – chronic obstructive pulmonary disease; AB – bronchial asthma; ACOS – asthma-COPD overlap syndrome; CRP – C-reactive protein

Tab. 2. Characteristics of a physiological ECG; any ECG findings other than those listed were considered abnormal

Parameter	Normal Values
Rhythm	sinus rhythm, including respiratory arrhythmia
Rate	below 100 beats/min
PQ interval	120-200 ms
QRS interval	below 120 ms
QT interval	below 450 ms
ST segment	no changes in ST segment
T wave	negative T wave in leads III, aVR, V1

Tab. 4. Reasons for unnecessary testing or surgery delay, with no change in pre-operative management

Aortic dilatation on CXR, TTE with only mild dilatation
Poorly described CXR image
Suspected pneumothorax, CT negative
Pulmonary congestion on CXR, TTE normal or insignificant
Pneumonia on CXR, but surgery urgent
CTI above 0.5, TTE with restrictive filling pattern
Pneumonia on CXR, pulmonary consult negative
Ischemic changes on ECG, biomarkers negative
Ischemic changes on ECG, TTE negative
Abnormal ECG, HCM on bed-side TTE, no risk or other change
Atrial fibrillation on ECG, TTE with mid-range ejection fraction
Abnormal ECG, TTE with reduced ejection fraction

CXR – chest X-ray; TTE – transthoracic echocardiography; CT – computed tomography; CTI – cardiothoracic index; ECG – electrocardiogram; HCM – hypertrophic cardiomyopathy

Tab. 3. Characteristics of an abnormal chest X-ray

Characteristic	Diagnosis
Cardiothoracic index above 0.5	aortic dilatation
pulmonary congestion	fluidothorax
mediastinal dilatation	pneumonia
atelectasis	tracheal deviation or stenosis
pleuritis	adhesions or post-inflammatory changes
emphysema	tumor or metastases
rib fractures	pneumothorax

A preoperative adjustment in beta-blocker or anti-arrhythmic therapy was recommended in 8 (0.34%) patients. An unnecessary test or delay in surgery, due to an abnormal ECG and CXR finding, occurred in 35 (1.48%) and 16 (0.68%) patients, respectively. Reasons for unnecessary tests and delays are listed in Table 4.

The relationship between selected patient characteristics and PCCS due to ECG and CXR findings is shown in Tables 5 and 6. All patients with a PCCS due to an SVT on the ECG had a significantly higher heart rate (HR) than those without an SVT (mean HR: 141 vs. 79 bpm, $p=0.001$). All patients with an SVT had an HR above 124 bpm. These patients were also significantly older than the others (mean 77 vs. 63 years, $p=0.048$), and all were over 71 years old. Further analysis showed that ages ≥ 72 years and heart rates ≥ 125 bpm were statistically significant predictors of a change in preoperative management, due to an abnormal ECG (Table 7). There

Tab. 5. Relationship between selected patient characteristics and surgery post-ponelement or cancelation, due to electrocardiogram findings

Parameter	Category	No Delay N = 2.358	PCCS N = 4	P
Age, y		63 (± 15)	77 (± 6)	0.048
Hypertension	No	1.029 (43.6)	1 (25.0)	0.637
	Yes	1.329 (56.4)	3 (75.0)	
Chronic coronary syndrome	No	1.971 (83.6)	1 (25.0)	0.016
	Yes	387 (16.4)	3 (75.0)	
Chronic heart failure	No	2.296 (97.4)	3 (75.0)	0.103
	Yes	62 (2.6)	1 (25.0)	
Ischemic or hemorrhagic stroke	No	2.154 (91.3)	3 (75.0)	0.305
	Yes	204 (8.7)	1 (25.0)	
Atrial fibrillation	No	2.167 (91.9)	2 (50.0)	0.036
	Yes	191 (8.1)	2 (50.0)	
Diabetes	No	1.820 (77.2)	4 (100.0)	0.580
	Yes	538 (22.8)	0 (0.0)	
Pulmonary disease	No	2.051 (87.0)	2 (50.0)	0.050
	COPD	132 (5.6)	1 (25.0)	
	AB	100 (4.2)	0 (0.0)	
	ACOS	14 (0.6)	0 (0.0)	
	Other	61 (2.6)	1 (25.0)	
BMI		27.8 (± 5.6)	29.6 (± 7.9)	0.402
Smoking	Non-smoker	1.379 (58.5)	2 (50.0)	0.062
	Smoker	702 (29.8)	0 (0.0)	
	Ex-smoker	277 (11.7)	2 (50.0)	
Potassium, mmol/l		4.24 (± 0.48)	4.13 (± 0.22)	0.556
CRP, mg/l		8 (3–42)	68 (5–157)	0.292
Systolic blood pressure, mmHg		139 (± 21)	128 (± 18)	0.299
Diastolic blood pressure, mmHg		80 (± 12)	71 (± 10)	0.144
Heart rate, beats/min		79 (± 16)	141 (± 15)	0.001

Values are the mean (\pm standard deviation), number (%), or median (interquartile range), as indicated. PCCS – postponement or canceling of surgery; SD – standard deviation; COPD – chronic pulmonary obstructive disease; AB – bronchial asthma; ACOS – asthma-COPD overlap syndrome; BMI – body-mass index; CRP – C-reactive protein; IQR – interquartile range

Tab. 6. Relationship between selected patient characteristics and postponement or canceling of surgery due to chest X-ray findings

Parameter	Category	No Delay N = 2,357	PCCS N = 5	P
Age		63 (±15)	81 (±7)	0.007
Hypertension	No	1,028 (43.6%)	2 (40.0%)	0.999
	Yes	1,329 (56.4%)	3 (60.0%)	
Chronic coronary syndrome	No	1,969 (83.5%)	3 (60.0%)	0.193
	Yes	388 (16.5%)	2 (40.0%)	
Chronic heart failure	No	2,294 (97.3%)	5 (100.0%)	0.999
	Yes	63 (2.7%)	0 (0.0%)	
Ischemic or hemorrhagic stroke	No	2,152 (91.3%)	5 (100.0%)	0.999
	Yes	205 (8.7%)	0 (0.0%)	
Atrial fibrillation	No	2,165 (91.9%)	4 (80.0%)	0.347
	Yes	192 (8.1%)	1 (20.0%)	
Diabetes	No	1,820 (77.2%)	4 (80.0%)	0.999
	Yes	537 (22.8%)	1 (20.0%)	
Pulmonary disease	No	2,048 (86.9%)	5 (100.0%)	0.999
	COPD	133 (5.6%)	0 (0.0%)	
	AB	100 (4.2%)	0 (0.0%)	
	ACOS	14 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Other	62 (2.6%)	0 (0.0%)	
BMI, kg/m ²		27.8 (±5.6)	28.4 (±5.4)	0.576
Smoking	Non-smoker	1,376 (58.4%)	5 (100.0%)	0.243
	Smoker	702 (29.8%)	0 (0.0%)	
	Ex-smoker	279 (11.8%)	0 (0.0%)	
Potassium, mmol/l		4.24 (±0.48)	3.78 (±0.57)	0.050
CRP, mg/l		7 (3–42)	189 (108–231)	0.001
Systolic blood pressure, mmHg		139 (±21)	136 (±19)	0.911
Diastolic blood pressure, mmHg		80 (±12)	71 (±11)	0.067
Heart rate, beats/min		79 (±16)	71 (±10)	0.196

Values are the mean (±standard deviation), number (%), or median (intraquartile range), as indicated. PCCS – postponement or canceling of surgery; COPD – chronic pulmonary obstructive disease; AB – bronchial asthma; ACOS – asthma-COPD overlap syndrome; BMI – body-mass index; CRP – C-reactive protein

Tab. 7. Age and heart rate predict change in preoperative management due to electrocardiogram

Predictor	AUC (95% CI)	P	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Overall accuracy
Age, y	0.786 (0.696–0.876)	0.048	≥ 72	100.0%	67.1%	0.5%	100.0%	67.2%
HR, bpm	0.995 (0.991–1.000)	0.001	≥ 125	100.0%	98.8%	12.1%	100.0%	98.8%

AUC – area under the receiver operating characteristic curve; CI – confidence interval; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; HR – heart rate; bpm – beats per minute

Tab. 8. Age and CRP as predictors of change in preoperative management due to chest X-ray

Predictor	AUC (95% CI)	P	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Overall accuracy
Age, y	0.850 (0.744–0.955)	0.007	≥ 70	100.0%	61.5%	0.5%	100.0%	61.6%
CRP, mg/l	0.913 (0.855–0.971)	0.001	≥ 62	100.0%	80.6%	1.2%	100.0%	80.6%

AUC – area under the receiver operating characteristic curve; CI – confidence interval; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; CRP – C-reactive protein

was also a significant association between chronic coronary syndrome, atrial fibrillation and the risk of PCCS, although on a lower level of statistical significance ($p=0.016$ and $p=0.036$ respectively).

All patients with a PCCS due to pneumonia detected on a CXR had a significantly higher CRP level than those without pneumonia (median CRPs: 189 vs. 7 mg/l, $p=0.001$). All patients with pneumonia had CRP levels above 61 mg/l. These patients were also older than the others (mean 81 vs. 63 years, $p=0.007$), and all were over 69 years old. Furthermore, we found that ages ≥ 70 years and CRP levels ≥ 62 mg/l were statistically significant predictors of a change in preoperative management, due to an abnormal CXR (Table 8).

There was a significant association between 90-day postoperative all-cause mortality and preoperative heart rate (HR). When using heart rate of 70–79 bpm as a reference point, there was a significantly elevated risk of 90-day postoperative all-cause mortality in patients with HR above 100 bpm (2.08, $p=0.005$), relative risk further increasing with the higher heart rates, for the detailed distribution of relative risks in the heart rate spectrum see the Table 9 and the Diagram 1.

Additionally, there was significantly increased risk of 90-day postoperative all-cause mortality in patients with abnormal CXR (RR=2.49, $p=0.001$) compared to patients with normal CXR findings (see Table 10).

Tab. 9. Relative risk of 90-day postoperative all-cause mortality by preoperative heart rate

		No. of death (no. of pa-tients)	RR (95% CI)	P
Heart rate [bpm]	< 50	1 (14)	1.20 (0.18–8.16)	0.189
	50–59	5 (135)	0.62 (0.25–1.56)	0.312
	60–69	17 (430)	0.66 (0.38–1.17)	0.155
	70–79	37 (623)	Reference	
	80–89	26 (430)	1.02 (0.63–1.66)	0.942
	90–99	26 (310)	1.41 (0.87–2.29)	0.161
	100–109	20 (162)	2.08 (1.24–3.48)	0.005
	110–119	8 (63)	2.14 (1.04–4.39)	0.038
	120–129	7 (26)	4.53 (2.24–9.19)	<0.001
	≥ 130	5 (19)	4.43 (1.96–10.01)	<0.001

RR – relative risk; CI – confidence interval

Discussion

This study showed that only a very limited number of patients that underwent a non-elective NCS (approximately 2 out of 1000) required changes in preoperative management due to abnormal ECG or CXR findings. This finding suggested that, for every 500 preoperative procedures, only 1 patient required a significant alteration in preoperative management. Therefore, in most patients, there is little benefit in performing ECG and CXR testing routinely prior to a non-elective NCS.

Similar results were reported in other studies on low-risk patients or patients that underwent an elective NCS (6-10, 16-17). Our results largely confirmed and expanded those results to an unselected patient population.

It could be argued that a preoperative ECG or CXR should be performed to reduce perioperative complications and perioperative and postoperative mortality. However, no randomized controlled trial has shown that preoperative ECGs could reduce postoperative complications or mortality. Conversely, some studies have suggested that a lack of preoperative CXR was not associated with perioperative complications (21-22).

In our study, the absence of changes in preoperative management was largely predictable, with very high sensitivity and a high NPV, based on age, heart rate, and CRP. The cut-off values we identified could provide reasonable tools for limiting unnecessary preoperative testing.

Tab. 10. Relative risk of 90-day postoperative all-cause mortality by chest X-ray

		RR (95% CI)	P
X-ray of the lungs	Normal	Reference	
	Abnormal	2.49 (1.83–3.39)	<0.001

RR – relative risk; CI – confidence interval

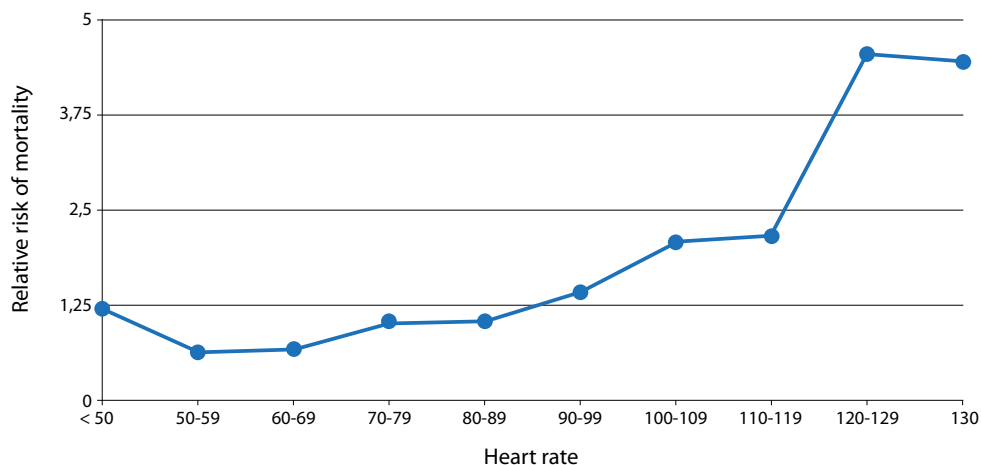
In a previous study on patients with hip fractures, only 0.6% of preoperative CXR findings resulted in a PPCS (24). Moreover, those findings were consistent with the preoperative clinical evaluations. Our data were consistent with the data from that study, but we studied a larger, unselected patient population. We found that 4 out of the 5 patients that had a PCCS due to CXR findings also had abnormal findings on pulmonary auscultation and objective or subjective difficulties during a preoperative clinical evaluation (the one remaining patient had inconclusive auscultatory findings).

In some patients, a preoperative CXR may impact the postoperative management (25). Moreover, some authors have suggested that the inability to compare pre- and postoperative CXRs may result in different postoperative management. In the present study, we could not address this issue, due to the lack of this type of data.

Some previous studies have suggested cut-off values for limiting the number of preoperative ECG and CXR tests. Cut-off values were reported for comorbidities, ASA class, respiratory and cardiac signs and symptoms, but mainly age. The proposed cut-off for age-based ECG and CXR testing ranged between 40 to 65 years (3-4, 7-8, 18-20). However, the results of our study showed that age alone was not a good predictor of PCCS, because it had relatively low specificity in predicting both the ECG and CXR findings (see Tables 7 and 8).

As seen in the results section, relative risk of 90-day postoperative all-cause mortality was significantly higher in patients with heart rate above 100 bpm (when using 70-79 bpm as a baseline reference point). The heart rate over 100 bpm is easily distinguishable during clinical examination. This suggests that we now have simply acquirable risk factor of postoperative mortality even before we proceed to ECG testing. The role that the heart rate should play in preoperative management is discussed below.

Based on our data, we suggest that an HR cut-off value of >100 bpm should trigger preoperative ECG testing. This suggestion is

Diagram 1. Relative risk of 90-day postoperative all-cause mortality by preoperative heart rate

based on the risk probability for PCCS and 90 day postoperative mortality data. Any patient with HR above 100 bpm is at increased risk of postoperative mortality as seen in the results. It would be most convenient to distinguish between patients with increased relative risk of mortality and patients with increased risk of PCCS, which is significantly higher in patients with HR above 124 bpm. The difference between normal rhythm and tachycardia (i.e., an HR >124 bpm) is easily distinguishable during routine clinical physical examinations. Alternatively, HR can be detected during automatic blood pressure measurements or with pulse oximetry. 294/2362 (12.4%) patients had HRs over 100 bpm; thus, with cut-off values even as low as 100 bpm, 87.6% of unnecessary ECG tests could be prevented - saving valuable resources in today's medicine - healthcare professionals. HR over 100 bpm should give the information of increased risk of 90-day postoperative all-cause mortality, but not necessarily predict the change in the course of action in preoperative management. However closer monitoring of patients with increased risk of mortality should be emphasized.

Based on the results, ECG should also be performed in patients with previously known chronic coronary syndrome and atrial fibrillation, which also increase the risk of PCCS.

The results show, that patients with abnormal CXR have an increased risk of 90-day postoperative all-cause mortality (RR=2.49) compared to patients with normal CXR findings. These results should not be very surprising, as older patients and patients with comorbidities tend to have higher probability of abnormal CXR changes. Question remains, whether CXR holds additional information to patient history and clinical findings. Another question is, how to use this information. We now know, that abnormal CXR increases risk of postoperative mortality, but only handful of CXR are actually used to change preoperative management.

Despite the fact that abnormal CXR predicts increased risk of postoperative mortality, we suggest that a CRP cut-off value of >61 mg/l should trigger preoperative CXR testing. Due to the very low CRP levels we observed in the entire group of patients that underwent a non-elective NCS, this cut-off value could potentially avoid a vast number of unnecessary CXR procedures. Only 431/2362 (18.25%) patients had CRP levels above 61 mg/l; thus, this CRP cut-off value might prevent 81.75% of unnecessary CXR tests. Indeed, nearly half of the patients (1169/2362 [49.49%]) had CRP levels even lower than 10 mg/l, which suggested that a CXR was highly redundant. As a conclusion to this discrepancy, we think that preoperative CXR (if available) should be used to predict the need for better postoperative monitoring (keeping in mind that actual additional value to patient history and clinical finding is not known), but should not be performed in order to potentially change preoperative management, unless there is

another indication such as breathlessness, pathological auscultation, low blood oxygen saturation or CRP >61 mg/l.

We identified no cut-off value for low heart rate, as there was not enough patients with low enough heart rate to make a difference in the preoperative management - no patient had any severe kind of bradycardia. Moreover, the empirical data display very low probability of bradycardia in patients before non-elective preoperative management. Rare cases of preoperative bradycardia must be dealt with on the individual basis.

This study and its results have no interest in diminishing the value of clinical evaluation prior to non-cardiac surgery, in fact the opposite. We believe that HR and CRP should be used as cut-off values for triggering additional preoperative testing in those cases, where clinical examination is normal or inconclusive, thus avoiding unnecessary tests in otherwise healthy patients. Clinical evaluation still remains a cornerstone of any preoperative management and all patients with positive clinical findings (such as breathlessness, pathological auscultation, low blood oxygen saturation) should have CXR before non-cardiac surgery.

The main limitations of our study were its single-center focus and retrospective design. The results may not be generalizable to other hospitals. On the other hand, the large number of enrolled patients in our study and the enrollment of consecutive patients within the given time period suggested that the results are statistically solid. Moreover, the simple design of our study provided the potential for easy reproduction on a larger scale.

Conclusion

We concluded that, based on our findings, both ECG and CXR are of a very limited value in the routine preoperative management of hospitalized patients undergoing a non-elective NCS. We recommend using the HR and CRP cut-off values we identified for triggering ECG and CXR testing, as an addition to positive clinical findings. These cut-off values should be more effective than the previously identified age cut-offs, which have lower specificity and, overall, lower accuracy. The ECG should be limited to patients with HR >100 bpm during clinical examination (to bare in mind that relative risk of mortality increases above 100 bpm, but the risk of PCCS increases only with HR above 124 bpm), or to patients with previously known chronic coronary syndrome and atrial fibrillation. CXR should be limited to patients with CRP levels >61 mg/l and patients with positive clinical findings (breathlessness, positive auscultation, low blood oxygen saturation). If performed, CXR could be used to predict the need for better postoperative monitoring (keeping in mind that actual additional value to patient history and clinical finding is not known).

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

REFERENCES

- Kirkham KR, Wijeyesundera DN, Pendrith C, Ng R, Tu JV, Laupacis A, et al. Preoperative testing before low-risk surgical procedures. *CMAJ*. 2015 Jun 1;187(11):E349–58.
- Siriussawakul A, Nimmannit A, Rattana-arpa S, Chatrattanakulchai S, Saengtawan P, Wangdee A. Evaluating Compliance with Institutional Preoperative Testing Guidelines for Minimal-Risk Patients Undergoing Elective Surgery. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–5.
- Gutiérrez Martínez D, Jiménez-Méndez C, Méndez Hernández R, Hernández-Aceituno A, Planas Roca A, Aguilar Torres RJ. Incidence of electrocardiographic alterations in the preoperative period of non-cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2021 May 1;68(5):252–7.
- Correll Darin J, Hepner David L, Chang C, Tsen L, Hevelone Nathanael D, Bader Angela M. Preoperative Electrocardiograms. *Anesthesiology*. 2009 Jun 1;110(6):1217–22.
- Richardson KM, Shen ST, Gupta DK, Wells QS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP. Prognostic Significance and Clinical Utility of Intraventricular Conduction Delays on the Preoperative Electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 2018 Apr 15;121(8):997–1003.
- Sowerby RJ, Lantz Powers AG, Ghiculete D, Hong A, Farcas M, Barrett K, et al. Routine Preoperative Electrocardiograms in Patients at Low Risk for Cardiac Complications During Shockwave Lithotripsy: Are They Useful? *J Endourol*. 2019 Apr 1;33(4):314–8.
- Ajimura FY, Maia ASSF, Hachiya A, Watanabe AS, Nunes M do PT, Martins M de A, et al. Preoperative laboratory evaluation of patients aged over 40 years undergoing elective non-cardiac surgery. *Sao Paulo Med J*. 2005 Mar 2;123(2):50–3.
- García-Miguel FJ, García Caballero J, Gómez de Caso-Canto JA. [Indications for electrocardiogram in the preoperative assessment for programmed surgery]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2002 Jan 1;49(1):5–12.
- Escolano F, Gomar C, Alonso J, Sierra P, Cabrera JC, Castaño J. [Usefulness of the preoperative electrocardiogram in elective surgery]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1996 Nov 1;43(9):305–9.
- Bhuripanyo K, Prasertchuang C, Viwathanatepa M, Khumsuk K, Sornpanya N. The impact of routine preoperative electrocardiogram in patients age > or = 40 years in Srinaragarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 1992 Jul 1;75(7):399–406.
- Nash GF, Cunnick GH, Allen S, Cook C, Turner LF. Pre-operative electrocardiograph examination. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001 Nov 1;83(6):381–2.
- Ali IS, Khan M, Khan MA. Routine preoperative chest x-ray and its impact on decision making in patients undergoing elective surgical procedures. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013 Jan 1;25(1-2):23–5.
- Pickering AN, Zhao X, Sileanu FE, Lovelace EZ, Rose L, Schwartz AL, et al. Prevalence and Cost of Care Cascades Following Low-Value Preoperative Electrocardiogram and Chest Radiograph Within the Veterans Health Administration. *J Gen Intern Med*. 2022 Apr 20;doi: 10.1007/s11606-022-07561-x.
- Archer C, Levy AR, McGregor M. Value of routine preoperative chest x-rays: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 1993 Nov;40(11):1022–7.
- Nze P, Njike C. Is Routine Preoperative Chest X-ray Indicated in Elderly Patients Undergoing Elective Surgery? *Niger J Med*. 2008 Jul 24;17(2).
- Bouillot JL, Paquet JC, Hay JM, Coggia M. [Is preoperative systematic chest x-ray useful in general surgery? A multicenter prospective study of 3959 patients. ACAPEM. Association des Chirurgiens de l'Assistance Publique pour les Evaluations Médicales]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992;11(1):88–95.
- Lim EHL, Liu EHC. The usefulness of routine preoperative chest X-rays and ECGs: a prospective audit. *Singapore Med J*. 2003 Jul 1;44(7):340–3.
- Ishaq M, Kamal RS, Aqil M. Value of routine pre-operative chest X-ray in patients over the age of 40 years. *J Pak Med Assoc*. 1997 Nov 1;47(11):279–81.
- Joo HS, Wong J, Naik VN, Savoldelli GL. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth*. 2005 Jun;52(6):568–74.
- Tape TG, Mushlin AI. How useful are routine chest x-rays of preoperative patients at risk for postoperative chest disease? *J Gen Intern Med*. 1988 Jan;3(1):15–20.
- Charpak Y, Blery C, Chastang C, Szatan M, Fourgeaux B. Prospective assessment of a protocol for selective ordering of preoperative chest x-rays. *Can J Anaesth*. 1988 May;35(3):259–64.
- Chung F, Yuan H, Yin L, Vairavanathan S, Wong DT. Elimination of Preoperative Testing in Ambulatory Surgery. *Anesth Analg*. 2009 Feb;108(2):467–75.
- Silvestri L. Usefulness of routine pre-operative chest radiography for anaesthetic management: a prospective multicentre pilot study. *Eur J Anaesthesiol*. 1999 Nov;16(11):749.
- Loggers SAI, Giannakopoulos GF, Vandewalle E, Erwtaman M, Berger F, Zuidema WP. Preoperative chest radiographs in hip fracture patients: is there any additional value? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 Oct 1;27(7):953–9.
- Mendelson DS, Khilnani N, Wagner LD, Rabinowitz JG. Preoperative chest radiography: value as a baseline examination for comparison. *Radiology*. 1987 Nov 1;165(2):341–3.

Album-in & Album-out – pohled za oponu nových doporučení

Jiří Müller, Martin Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Zatímco syntetické koloidy ze současné medicíny založené na důkazech právem zcela vymizely, zůstává albumin součástí klinické praxe i nadále. Hlavní myšlenkou využití toho koloidního roztoku je expanze intravaskulárního objemu, mobilizace tekutiny z intersticia a terapie komplikací jaterní cirhózy. Fyziologickými principy zdánlivě jasně ospravedlnitelné klinické použití ale není podpořeno robustními daty. Nová doporučení ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) z letošního roku tak schvalují podání albuminu v zásadě jen u velmi specifické podskupiny pacientů a překvapivě ani zde nemáme jednoznačné důkazy o jeho přínosu.

Klíčová slova: albumin, tekutinová terapie, hypoalbuminemie, sepse, cirhóza, koloidní roztoky, šok, kriticky nemocný pacient, malnutrice.

Album-in & Album-out – a look behind the curtain of new recommendations

Although synthetic colloids have fallen out of favour in the current evidence-based medicine, the use of albumin remains a common clinical practice. The rationale behind the utilisation of this colloid solution is to increase intravascular volume, facilitate fluid removal, and to treat complications of liver cirrhosis. Nevertheless, the apparently uncontroversial clinical use based on physiological principles is in fact not supported by any robust evidence. Consequently, the 2024 ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) guidelines recommends albumin administration solely in a very specific subset of patients and notably, even in this limited population, the evidence supporting its use remains inconclusive.

Key words: albumin, fluid therapy, hypoalbuminemia, sepsis, cirrhosis, colloid solutions, shock, critically ill patient, malnutrition.

Úvod

Albumin představuje více než polovinu sérových proteinů. Funkční kapacita jaterní syntézy sice závisí na nutričním stavu organismu, ale samotná hladina albuminu s ním přímo nekoreluje a zejména u hospitalizovaných pacientů není diagnostickým kritériem malnutrice. Ačkoliv patří mezi menší proteiny, neprostupuje (i díky svému negativnímu náboji) kontinuální kapiláry. Paradoxně je i přesto dominantně extravaskulárním proteinem. Z intravaskulárního kompartmentu uniká jednak pasivně sinusoidy či fenestrovaným kapilárním řečištěm a jednak aktivně pomocí specifických transportérů. Následně recirkuluje lymfatickým systémem zpět do krevního oběhu. Míra úniku z cévního řečiště se výrazně zvyšuje ve stavech zvýšené kapilární permeability typu sepse a septického šoku. Stejně tak tyto stavy akutního stonání zásadně ovlivňují jeho syntézu a albumin tak spadá mezi typické proteiny negativní

fáze. Fyziologické role albuminu jsou mnohé. V první řadě tvoří většinu onkotického tlaku a podílí se tak na regulaci intravaskulární náplně, ale má také řadu non-onkotických funkcí. Transportuje celé spektrum endogenních i exogenních molekul, figuruje jako antioxidantní molekula, má úlohu v acidobazické rovnováze a ovlivňuje endoteliální (dys)funkci (1). Využití albuminu v klinické praxi zůstává kontroverzním tématem, nová doporučení ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) schvalují podání albuminu u velmi úzce definované podskupiny pacientů a překvapivě ani u této populace nemáme jednoznačné důkazy o jeho přínosu (2).

Albumin v sepsi

V klasickém pohledu je onkotický tlak zodpovědný za návrat tekutiny zpět do cév na venózním kapilárním konci, čímž vyrovnává úvodní

filtraci zprostředkovanou hydrostatickým tlakem. Tento jednoduchý myšlenkový model ale ovlivňuje přítomnost glykokalyxu, který kryje lumenální stranu endotelií a představuje lešení kotvicí solubilní molekuly typu albuminu (3). Ten zde tvoří onkotický gradient mezi glykokalyxem a subglykokalyxem – tenkou vrstvou oddělující na protein bohatou část glykokalyxu a endotel jako takový. Tato síla působí opačným směrem než hydrostatický tlak, ale nevede k resorpci tekutiny z intersticia a nepřevyšuje hydrostatický tlak. Výjimkou z tohoto pravidla jsou stavy náhlé tlakové změny, kdy může dojít k částečné mobilizaci tekutiny z intersticia (autoinfuze). Tento pohyb je ale poměrně záhy zastaven současným přesunem proteinů. Při méně akutních změnách nemá pokles onkotického tlaku zásadní vliv na kapilární filtraci, protože ta je dána primárně hydrostatickým tlakem jako takovým (4). Klinickým dopadem těchto mechanismů je fakt, že v úvodních fázích tekutinové resuscitace septického šoku je (i z fyziologického pohledu) podání krystaloidních roztoků ve smyslu intravaskulární expanze ekvivalentní podání koloidů. Po dosažení hydrostatického tlaku vyvíjejícího transkapilární gradient pak albumin má výraznější volum-expanzivní efekt, ale ten je zřejmě do značné míry snížen poškozením glykokalyxu systémovou inflamací (5). Současná SSC (Surviving Sepsis Campaign) doporučení pro léčbu sepse navrhuje podání albuminu u pacientů resuscitovaných velkým objemem krystaloidních roztoků (6). Výchozí diskuse pro toto doporučení jsou veskrze nepřímé důkazy. Australská studie SAFE z roku 2004 porovnávala 4% albumin s 0,9% fyziologickým roztokem u neselektované populace kriticky nemocných pacientů. Jakkoliv se obě skupiny nelišily v primárních mortalitních i jiných cílech, v post-hoc analýze podskupiny pacientů s těžkou sepsí byl albumin spojen s nižší mortalitou (7). EARSS studie z roku 2011 zkoumající výhody albuminu vůči fyziologickému roztoku u septického šoku byla předčasně ukončena pro nedostačující náběr pacientů, a přestože předběžně pozitivní výsledky byly prezentovány na kongresu Evropské společnosti intenzivní medicíny, definitivní data jsme nikdy nedostali. V roce 2014 pak proběhla dosud největší studie ALBIOS na asi 1800 pacientech splňujících kritéria těžké sepse. Na rozdíl od předchozích prací byl podáván 20% albumin a cílem byla normalizace hladiny albuminu. Subanalýza studie ukázala redukci mortality, kratší trvání šoku a nižší kumulativní tekutinovou bilanci u pacientů se septickým šokem léčených albuminem (8). Naopak RASP studie na onkologicky nemocných pacientech se sepsí neukázala benefit 4% albuminu v porovnání s balancovaným krystaloidem (9). Metaanalýzy těchto dat pak v zásadě ukazují, že podáním albuminu sice dosahujeme hemodynamických cílů při nižší kumulativní tekutinové bilanci, ale neliší se mortalita ani jiné na pacienta orientované cíle (10–12). V současnosti neexistují žádná data jednoznačně podporující podání albuminu u pacientů se sepsí. Teoretický benefit u podskupiny pacientů resuscitovaných větším objemem krystaloidů je možný, ale doprovází ho řada neznámých, jako je optimální načasování a celková dávka albuminu.

Albumin při hypoalbuminemii

Hypoalbuminemii nacházíme u více než poloviny pacientů přijímaných do nemocničního zařízení a patří mezi rizikové faktory hospitalizační mortality (13). Dubois ve své studii z roku 2006 poukázal na příznivý

efekt 20% albuminu ve smyslu snížení orgánové dysfunkce a nižší celkovou tekutinovou bilanci při korekci hypoalbuminémie (14). Výsledky této malé studie ale nebyly nikdy replikovány. SAFE studie neprokázala žádný mortalitní benefit albuminu při korekci na vstupní hladinu albuminu, stejně jako již zmíněná ALBIOS studie. Příčinou diskrepance mezi fyziologickými mechanismy opodstatněným podáním a negativními výsledky klinických studií je několik. Myšlenka zvýšení onkotického tlaku zřejmě naráží na postižení glykokalyxu a lymfatickou dysfunkci akutně nemocných narušující fyziologickou recirkulaci albuminu (15). Některé studie naznačují, že vazebná kapacita albuminových preparátů je v porovnání s nativním endogenním albuminem významně nižší, což interferuje se snahou o normalizaci farmakokinetiky léků vázaných na proteiny (16). Stejně tak teoretická role albuminu jako acidobazického nárazníku neplatí a albumin možná spíše snižuje pufrovací kapacitu bikarbonátového systému (17). Navíc podávání albuminu není bez rizika, kromě (vzácné) možnosti anafylaxe je třeba zmínit, že roztoky albuminu netvoří albumin samotný – vzhledem k jeho negativnímu náboji obsahují nezanedbatelné množství sodíku. Například u 20% albuminu kolem 140–160 mmol/l, tedy přibližně jako fyziologický roztok. Hypoalbuminémie je tak zřejmě, podobně jako řada jiných laboratorních odchylek u akutně nemocných, dobrým prognostickým markerem, ale špatným terapeutickým cílem.

Albumin při komplikacích jaterní cirhózy

Jaterní cirhóza a její komplikace jsou stavy spojené s poklesem hladiny albuminu. Studie ANSWER z roku 2018 naznačila benefit substituce albuminu u pacientů s cirhózou (18). Následné práce ale tento efekt nepotvrdily. Navíc data z recentní studie ATTIRE ukazují vyšší incidenci nežádoucích účinků, zejména plicního edému (19, 20). Poslední práce porovnávající 20% albumin vůči balancovanému krystaloidnímu roztoku u kriticky nemocných cirhotiků se sepsí a hypotenzí (ALPS trial) sice ukázala, že ve skupině pacientů léčených albuminem byl rychleji normalizován krevní tlak, ale jeho podání nevedlo k nižší mortalitě a bylo spojeno s vyšším rizikem plicních komplikací (21). Jinými slovy paušální snaha o normalizaci albuminémie u pacientů s hypoalbuminemií a jaterní cirhózou není indikována, ačkoliv některá doporučení ji u akutně nemocných stále prosazují (22). Specifické jsou ale tři situace, ve kterých je i nadále doporučováno podání albuminu – vysoko-objemová paracentéza, hepatorenální syndrom a spontánní bakteriální peritonitida.

Paracentéza ascitu přesahující drenáž 5 litrů je asociována s komplexní změnou hyperdynamické cirhotické hemodynamiky a neurohumorální aktivace označovanou jako PICD (Paracentesis-induced Circulatory Dysfunction). Příčinou je náhlá abdominální dekomprese spojená s prohloubením stagnace krve a poklesem systémové vaskulární rezistence, na což organismus reaguje další stimulací systému renin-angiotensin-aldosteron. Výsledkem je hypotenze s časnou reakumulací ascitu, prohloubením diluční hyponatremie a rizikem rozvoje hepatorenálního syndromu. Definice PICD je laboratorní – vzestup plazmatické reninové aktivity o více než 50% 5–6 dní po provedené paracentéze. Gines v 80. letech na asi 100 pacientech prokázal nižší incidenci PICD při podávání albuminu v dávce 40 g při každé paracentéze. Často je tato studie interpretována jako průkaz efektivity albuminu

v prevenci rozvoje renálního poškození a hyponatremie. Je ale třeba dodat, že při porovnání obou skupin nebyl žádný statisticky významný rozdíl v sérovém kreatininu (pouze v dynamice hladin urey) a pokles natremie ve skupině pacientů bez substituce albuminu byl průměrně 2 mmol/l. Naopak nebyl pozorován žádný rozdíl v poklesu středního arteriálního tlaku a v mortalitě (23). Nebyl tedy naplněn žádný atribut akutní renální dysfunkce tak, jak ji zvykle definujeme a diskrepance sérových hladin sodíku lze minimálně částečně vysvětlit tím, že podání 40 g albuminu je (ve své 20% formě) stran natria ekvivalentní 200 ml 0,9 % fyziologického roztoku. Bernardiho metaanalýza z roku 2012 porovnávající albumin s jinými intervencemi (vazopresory, tekutinová terapie) vyzněla pozitivně ve prospěch albuminu ve smyslu prevence hyponatremie a dokonce i mortality, ale jeho podání nemělo vliv na žádný ze sekundárních cílů (rekurence ascitu, renální poškození, jaterní encefalopatie, portální krvácení či readmise do nemocnice) (24). Právě tato práce se spolu s Ginesovou studií stala základním kamenem pro současná Evropská doporučení. Následná meta-analýza 27 studií z roku 2019 zkoumající použití albuminu či jiných volum-expandérů ale neprokázala žádný efekt albuminu na mortalitu, renální dysfunkci nebo rekurenci ascitu (25). S určitou jistotou lze tedy říci, že podání albuminu zřejmě vede k ovlivnění aktivace neurohumorálních mechanismů, ale žádná data jasně nespojují tento laboratorní fenomén s klinickými a na pacienta orientovanými dopady. Navíc se zdá, že stejný efekt má i podání poloviční dávky albuminu, než je zvykle doporučováno (26).

Ústřední roli v patofyziologii HRS (hepatorenálního syndromu) zřejmě představuje pokles splachnické vaskulární rezistence s kompenzačními excesivními renálními vazokonstrikcemi. HRS je diagnózou per exclusionem po vyloučení jiných příčin renální dysfunkce, přičemž součástí formálních kritérií je absence responzu renálních funkcí na podání albuminu. Postavení vazopresorů je v léčbě hepatorenálního syndromu podloženo řadou menších studií (27–29) a také studie CONFIRM potvrdila efekt terlipressinu na reverzi hepatorenálního syndromu. Paradoxně ale data na efekt albuminu nemáme. Ortega et al. na pouhých 21 pacientech s hepatorenálním syndromem porovnával efekt terlipressinu s a bez podání albuminu (30). Prokázal sice potenciální prospěch albuminu, ale kontrolní skupina neměla žádný protokol alternativní tekutinové léčby a výsledky byly jen hraničně statisticky významné. Všechny ostatní studie uniformně využívají albumin a pouze porovnávají jeho efekt při kombinaci s různými vazopresory. Dvě meta-analýzy těchto malých studií mají jediný závěr – kombinace albuminu a terlipressinu nebo noradrenalinu je superiorní vůči podávání samotného albuminu. (31, 32). Zda ale albumin má jednoznačný benefit, v současnosti nevíme a jako zásadní se jeví zejména časná intervence vazokonstriktořem.

SBP (spontánní bakteriální peritonitida) patří mezi poslední z velké trojky zdánlivě jednoznačných indikací albuminu. Současná doporučení vycházejí ze dvou dosud největších studií porovnávajících podání

albuminu a antibiotika nebo pouze albuminu (33, 34). Jakkoliv obě studie a jejich metaanalýza vyzněly pozitivně ve smyslu zejména nižší incidence (či reverze) akutního poškození funkce ledvin a v jedné z nich byl patrný dokonce pokles hospitalizační mortality, měly obě práce řadu zásadních slabín. Zejména nebyl stanoven jakýkoliv alternativní protokol tekutinové léčby v kontrolní skupině, nemáme žádná data dokládající optimální dávku albuminu a příznivý efekt byl pozorovatelný dominantně u pacientů s již vstupní renální dysfunkcí. Přitom data na použití albuminu u cirhotiků s jiným zdrojem infektu jsou poměrně jasná a negativní (35). Zda je tedy podání albuminu v léčbě SBP výhodné i v porovnání se srovnatelnou tekutinovou resuscitací balancovaným krystaloidním roztokem není jasné.

Albumin u pacientů vyžadujících dekongesci

Furosemid se váže na bílkoviny z více než 95 % a albumin je tedy zásadní v jeho farmakokinetice. Hypoalbuminémie byla dlouhou dobu považována za promotor diuretické rezistence. Studie zkoumající efekt korekce hypoalbuminémie ukázaly přechodný efekt na diurézu a natriurézu. Ten ale po 8 hodinách rychle vymizel a po 24 hodinách nebyl žádný rozdíl při porovnání s kontrolní skupinou (36). Vysvětlení těchto závěrů je nasnadě – podání tekutiny bohaté na sodík (tedy roztoku albuminu) vede sice k přechodné natriuréze, ale celková bilance sodíku zůstává nezměněna. Poměrně intenzivně byl zkoumán potenciální přínos albuminu u pacientů podstupujících náhradu funkce ledvin. Jeho podání by teoreticky mělo zabránit poklesu tlaku, umožnit vyšší míru ultrafiltrace a s tím spojenou dekongesci. Dosud nejrozsáhlejší studie z roku 2004 neprokázala příznivý efekt 5% albuminu (37), dvě menší studie naznačily protektivní vliv vůči intradialyzační hypotenzii, ale jeho podání nemělo jiný přínos (38, 39). Práce z roku 2021 porovnávající albumin a fyziologický roztok u pacientů s hypoalbuminemií a potřebou hemodialýzy naznačila v kontrastu k předchozím studiím lepší mobilizaci tekutin a nižší počet epizod hypotenze u skupiny léčené albuminem (40). Jednoznačné doporučení z těchto dat nelze extrapolovat. Vzhledem k ceně albuminu a jeho potenciálním nežádoucím účinkům je ale paušální podání před každou epizodou dialyzační procedury minimálně otázná.

Závěr

V klinické praxi není indikace, ve které by měl albumin neotřesitelnou roli. Jeho podání je i nadále možné (a současnými doporučeními indikované) ve třech hlavních situacích – hepatorenálním syndromu, spontánní bakteriální peritonitidě a vysoko-objemové paracentéze. Ve všech těchto případech je ale třeba vnímat sílu doporučení jako slabou. Na albumin se nelze v žádném klinickém scénáři spoléhat jako na intervenci zásadně měnící kurz onemocnění a jeho použití je nutné titrovat vůči potenciálním nežádoucím účinkům.

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

LITERATURA

- Peters T Jr. All about albumin: Biochemistry, genetics and medical applications. Academic Press; 2014. ISBN 9780080527048.
- Callum J, Skubas NJ, Bathla A, et al. Use of intravenous albumin. *Chest*. 2024;166(2):321-38. Available from DOI: 10.1016/j.chest.2024. 02. 049.
- Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9(1):121-67. Available from 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94. Available from DOI: 10.1093/bja/aer515.
- Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019;23(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143. Available from DOI: 10.1097/ccm.0000000000005337.
- The SAFE Stud Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–56. Available from DOI: 10.1056/nejmoa040232.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–21. Available from DOI: 10.1056/nejmoa1305727
- Park C, Osawa E, Almeida J, et al. Lactated Ringer Versus Albumin in Early Sepsis Therapy (RASPT) study: preliminary data of a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19(S1). Available from DOI: 10.1186/cc14435
- Tseng C-H, Chen T-T, Wu M-Y, et al. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care*. 2020;24(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-020-03419-y
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349(jul22 10):g4561–g4561. Available from DOI: 10.1136/bmj.g4561
- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Libr*. 2018; Available from DOI: 10.1002/14651858.cd000567.pub7.
- Moramarcio S, Morciano L, Morucci L, et al. Epidemiology of hypoalbuminemia in hospitalized patients: A clinical matter or an emerging public health problem? *Nutrients*. 2020;12(12):3656. Available from DOI: 10.3390/nu12123656.
- Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-40. Available from DOI: 10.1097/01.ccm.0000239119.57544.0c.
- Burke E, Datar SA. Lymphatic dysfunction in critical illness. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(3):332–7. Available from DOI: 10.1097/mop.0000000000000623.
- Olsen H, Andersen A, Nordbø A, et al. Pharmaceutical-grade albumin: impaired drug-binding capacity in vitro. *BMC Clin Pharmacol*. 2004;4(1). Available from DOI: 10.1186/1472-6904-4-4.
- Gatz R, Elbers P. Albumin is not a buffer in plasma. *Blood Transfus*. 2011;9(1). Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084018/>
- Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417–29. Available from DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30840-7.
- Solà E, Solà C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2018;69(6):1250-9. Available from DOI: 10.1016/s0016-5085(96)70068-9
- China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384(9):808-17. Available from DOI: 10.1056/nejmoa2022166
- Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol*. 2022;77(3):670-82. Available from DOI: 10.1016/j.jhep.2022. 03. 043
- Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A, et al. European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med*. 2024;50(6):813-31. Available from DOI: 10.1007/s00134-024-07369-9
- Ginès P, Titó L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1493-502. Available from DOI: 10.1016/0016-5085(88)90691-9
- Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172-81. Available from DOI: 10.1002/hep.24786
- Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, et al. Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Libr*. 2019; Available from DOI: 10.1002/14651858.cd004039.pub2
- Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: Standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis*. 2011; Available from DOI: 10.1016/j.dld.2011. 06. 001
- Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-8. Available from DOI: 10.1053/j.gastro.2008. 02. 014.
- Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(2):152-6. Available from DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02934.x.
- Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):880-5. Available from DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06132.x.
- Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4):941-8. Available from DOI: 10.1053/jhep.2002.35819.
- Best LMJ, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Libr*. 2019;2019(11). Available from DOI: 10.1002/14651858.cd013103.pub2.
- Thomson MJ, Taylor A, Sharma P. Limited progress in hepatorenal syndrome (HRS) reversal and survival 2002–2018: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(5):1539-48. Available from DOI: 10.1007/s10620-019-05858-2.
- Fernández J, Angeli P, Trebicka J et al. Efficacy of albumin treatment for patients with cirrhosis and infections unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):963-973.e14. Available from DOI: 10.1016/j.cgh.2019. 07. 055.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9. Available from DOI: 10.1056/nejm199908053410603
- Thévenot T, Christophe Bureau, Oberti F et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62(4):822-30. Available from DOI: 10.1016/j.jhep.2014. 11. 017.
- Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2014;29(2):253-9. Available from DOI: 10.1016/j.jccr.2013. 10. 004.
- Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, et al. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):487-92. Available from DOI: 10.1097/01.asn.0000108971.98071.f2.
- Rostoker G, Griuncelli M, Lordon C et al. A pilot study of routine colloid infusion in hypotension-prone dialysis patients unresponsive to preventive measures. *J Nephrol*. 2011;24(2):208-17. Available from DOI: 10.5301/jn.2011.6367.
- Van Der Sande FM, Kooman JP, Barendregt JNM, et al. Effect of intravenous saline, albumin, or hydroxyethylstarch on blood volume during combined ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6):1303–8. Available from DOI: 10.1681/asn.v1061303.
- Macedo E, Karl B, Lee E, et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care*. 2021;25(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-020-03441-0.

Mikrobióm a ateroskleróza

Pavol Fülöp¹, Marianna Vachalcová², Barbora Sepešiová², Denisa Harvanová³, Katarína Šoltys⁴, Gabriel Valočík²

¹Interná klinika UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a. s.

²I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

³Združená tkanivová banka UPJŠ LF a UNLP v Košiciach

⁴Prírodovedecká fakulta, UK v Bratislave

Ateroskleróza je hlavnou príčinou kardiovaskulárnych ochorení a významne prispieva k celosvetovej úmrtnosti. Stále rastúci počet dôkazov naznačuje, že črevný mikrobióm môže zohrávať kľúčovú úlohu v patogenéze tohto ochorenia. Črevný mikrobióm pozostáva z biliónov mikroorganizmov, ktoré nielen podporujú trávenie a metabolizmus, ale tiež ovplyvňujú imunitnú odpoveď hostiteľa. Zmeny v zložení črevného mikrobiómu boli spojené s rôznymi chronickými ochoreniami, vrátane obezity, cukrovky a aterosklerózy.

Tento článok poskytuje stručný prehľad zloženia črevného mikrobiómu u pacientov s koronárnou chorobou srdca a sumarizuje možné základné mechanizmy vplyvu na rozvoj aterosklerózy. Zloženie črevného mikrobiómu u pacientov s aterosklerózou sa líši od zdravých jedincov. Identifikácia a pochopenie týchto rozdielov poskytuje nové možnosti pre diagnostiku a liečbu aterosklerózy.

Kľúčové slová: ateroskleróza, črevný mikrobióm, mikrobiológia, koronárna choroba srdca, progresia aterosklerózy.

Microbiome and atherosclerosis

Atherosclerosis is a major cause of cardiovascular diseases and significantly contributes to global mortality. An increasing body of evidence suggests that the gut microbiome may play a key role in the pathogenesis of this disease. The gut microbiome consists of trillions of microorganisms that not only support digestion and metabolism but also influence the host's immune response. Alterations in the composition of the gut microbiome have been associated with various chronic diseases, including obesity, diabetes, and atherosclerosis.

This article provides a brief overview of the gut microbiome composition in patients with coronary artery disease and summarizes the potential underlying mechanisms influencing the development of atherosclerosis. The composition of the gut microbiome in patients with atherosclerosis differs from that in healthy individuals. Identifying and understanding these differences offers new opportunities for the diagnosis and treatment of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, gut microbiome, microbiology, coronary artery disease, progression of atherosclerosis.

Úvod

Ateroskleróza (AS) je komplexné ochorenie, ktoré vedie k tvorbe plátov v stenách artérií a je hlavnou príčinou kardiovaskulárnych ochorení. Medzi známe modifikovateľné rizikové faktory AS patrí dyslipidémia,

hypertenzia, diabetes mellitus, exogénna obezita, fajčenie, nedostatok pohybovej aktivity, ako aj chronický zápal (1).

V posledných rokoch sa čoraz viac pozornosti venuje úlohe črevného mikrobiómu (ČM) pri vývoji a progresii aterosklerózy. Tento prehľad

dový článok upozorňuje na konkrétne bakteriálne druhy a možné mechanizmy vplyvu na vznik aterosklerózy.

Mikrobióm

ČM u zdravých udržuje črevnú homeostázu. Strava je jedným z najsilnejších modulátorov funkcií a zloženia ČM. Fyziologicky existuje systém črevnej bariéry vrátane fyzikálnych, biochemických a imunologických zložiek. Hlavnou časťou bariéry sú črevné epiteliálne bunky (IEC), ktoré sú v jednej vrstve a sú spojené tesnými spojovacími proteínmi (Tight Junction Proteins). Butyrát slúži ako hlavný energetický zdroj IEC a je schopný udržiavať stabilitu črevnej bariéry.

Črevnému mikrobiómu dominuje päť bakteriálnych kmeňov, a to Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria a Verrucomicrobiota, pričom Firmicutes a Bacteroidetes predstavujú viac ako 90 % celkového črevného mikrobiómu (2).

Zatiaľ čo základné bakteriálne kmeňe sú odolné voči väčšine dočasných vonkajších vplyvov, komunita črevných mikróbov ako celok vykazuje vysokú interindividuálnu každodennú variabilitu. Črevné mikróby sa pravidelne odstraňované a majú schopnosť zdvojnásobiť svoj počet v priebehu jednej hodiny (3). Predpokladá sa, že do 24 – 48 hodín po diétnom zásahu dôjde k rýchlym zmenám v mikrobiálnom zložení na úrovni druhu a rodiny (ale nie kmeňa).

Pojem dysbióza sa zvyčajne vzťahuje na nerovnováhu mikrobiálnych spoločenstiev, ktorá súvisí so zmenami buď v mikrobiálnom zložení, alebo narušením bariérovej funkcie sliznice. Posun v diverzite a početnosti ČM uľahčuje premnoženie potenciálne patogénnych baktérií spôsobujúcich zápalové procesy a vývoj rôznych chorôb (4).

Dysbióza črevného mikrobiómu vedie k zníženej expresii proteínu tesného spojenia (Tight Junction Proteins), zvýšenej permeabilite črevnej sliznice a zložky LPS na vonkajšej membráne gramnegatívnych baktérií vstupujú do krvného obehu. Črevná dysbióza je zvyčajne spôsobená rôznymi faktormi, ako je strava s vysokým obsahom tukov, viaceré ochorenia a nadmerné užívanie antibiotík (5). Zmeny ČM vedú k zníženej expresii proteínov tesného spojenia, zvýšenej permeabilite črevnej sliznice a následnej translokácii črevnej bakteriálnej DNA (deoxyribonukleovej kyseliny), ako aj absorpcii metabolitov a endotoxínov do krvného obehu.

Mechanizmy vplyvu ČM na arterosklerózu

Metabolity Produkované Mikrobiómom

Jedným z najdôležitejších metabolitov produkovaných črevným mikrobiómom je trimetylamín-N-oxid (TMAO). Tento metabolit je produkovaný mikrobiálnou metabolizáciou cholínu, L-karnitínu a fosfatidylcholínu nachádzajúcich sa v strave. TMAO bol spojený so zvýšeným rizikom aterosklerózy, pretože podporuje tvorbu penových buniek a zhoršuje funkciu endotelu (6). Mastné kyseliny s krátkym reťacom (SCFA - Short chain fatty acids), ako je butyrát, majú protizápalové vlastnosti a môžu znižovať zápal v cievach. Tieto metabolity sú produkované fermentáciou vlákniny črevnými baktériami a môžu modulovať imunitnú odpoveď hostiteľa (7).

Zápal a Imunitné Reakcie

Baktérie prítomné v AS plátoch stimulujú zápalové a imunitné reakcie hostiteľa.

Lipolysacharidy (LPS) produkované gramnegatívnymi baktériami, ako je *Escherichia coli* (*E. coli*), môžu indukovať expresiu cytokínov a molekúl bunkovej adhézie, ako aj podporovať tvorbu penových buniek, ktoré vedú k tvorbe plátov a progresii aterosklerózy (8).

Okrem toho sa LPS môže tiež priamo viazať na Toll-like receptor 4 (TLR4) na povrchu imunitných buniek, inhibovať pečeňový X receptor a redukovať transportéry viažuce adenosíntrifosfát (ATP-binding cassette protein - ABC) A1 a G1 (9). ABCA1 a ABCG1 sú integrované membránové proteíny, ktoré využívajú ATP ako zdroj energie na podporu odtoku voľného cholesterolu a fosfolipidov v bunkách a hrajú dôležitú úlohu pri reverznom transporte cholesterolu.

LPS môže nepriamo spustiť uvoľňovanie prozápalových faktorov, ako je tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukín(IL)-1 β , inhibovať expresiu transportérov cholesterolu a potom podporovať tvorbu penových buniek (10).

Invázia Bunkami Hostiteľa

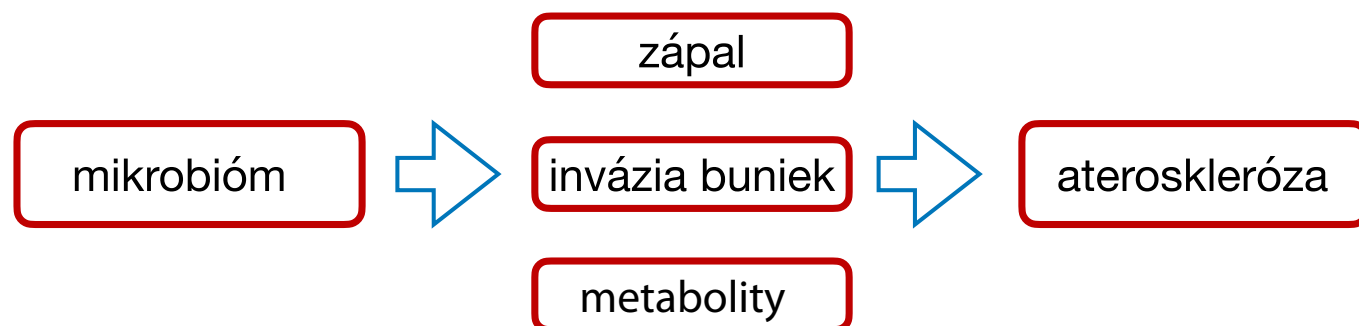
Niektoré baktérie sa vyvinuli s možnosťou invadovať neprofesionálne fagocytárne bunky, a to epitelové, endotelové, mezenchymálne bunky či fibroblasty, a prežívať v nich. Proces bakteriálnej invázie do hostiteľského tkaniva začína priľnutím k cieľovej bunke. Mnohé patogénne baktérie získali na svojom povrchu veľkú a rôznorodú sadu adhezívnych skupín, aby rozpoznali a naviazali sa na špecifické povrchové receptory hostiteľskej bunky (11).

Po invázii do endotelu je obmedzený počet bakteriálnych patogénov (ako je *Porphyromonas gingivalis*) schopný prebývať vo vnútri hostiteľských buniek počas predĺženého časového obdobia, pričom aktivuje hostiteľské tkanivo a iniciuje aterogénny proces. V priebehu 24–72 hodín sa baktérie prepnú do spiacieho, nekultivovateľného štádia (latencia), aby si udržali svoj počet a pretrvali. Keď však čelia nepriateľskému prostrediu (fagolyzozomálna fúzia), niektoré baktérie uniknú zo spiacieho štádia, vystúpia do extracelulárneho prostredia a napadnú susedné hostiteľské bunky, stávajú sa prechodne invazívnymi a kultivovateľnými a udržiavajú pretrvávajúci zápal nízkeho stupňa. K prenosu medzi bunkami dochádza aj vtedy, keď boli nové bunky ďaleko od infikovaných buniek. Návrat do kultivovateľného stavu špecificky nastáva po pohltení fagocytmi, čo dodatočne zaisťuje metastatickú disemináciu a narušenú apoptózu s nekrozou, čím sa zachováva chronická forma ochorenia (11).

Vplyv mikrobiómu na stabilitu plátu

AS pláty pozostávajú z tukových usadenín, zápalových buniek, hladkých svalových buniek a extracelulárnej matrix. Stabilné pláty majú silnú fibrotickú čiapku, ktorá bráni ruptúre, zatiaľ čo nestabilné pláty majú tenkú fibrotickú čiapku, čo zvyšuje riziko ruptúry a následnej trombózy.

Zvýšené hladiny TMAO, sú spojené so zvýšeným rizikom destabilizácie plátov (6). TMAO môže podporovať zápalové procesy a zvýšenú infiltráciu makrofágov, čo vedie k degradácii extracelulárnej matrix a oslabeniu fibrotickej čiapky. Liu a kol. preukázali, že AS pláty u pacientov s vyššími hladinami TMAO vykazovali charakteristiky vulnerabilného plátu (12).

Obv. 1. Schéma možného vplyvu mikrobiómu na aterosklerózu

Butyrát môže modulovať imunitné odpovede a znižovať aktivitu matrixových metaloproteináz, ktoré sú zodpovedné za degradáciu kolagénu v pláte. Týmto spôsobom SCFA podporujú udržanie silnej fibrotickej čiapky a znižujú riziko ruptúry plátu (7).

Koren a kol. (13) uviedli, že bakteriálna DNA v arteriálnych plátoch je podobná DNA v črevnom mikrobióme a baktérie v týchto plátoch môžu súvisieť so stabilitou plátov. Karlsson a kol. (14) vykonali metagenomickú analýzu, ktorá porovnávala nestabilné pláty so stabilnými plátmi a zistili, že pacienti s nestabilnými plátmi majú vo vzorkách stolice nižší výskyt Roseburie.

Vplyv jednotlivých baktérií a druhov

Bacteroidetes

Metaanalýzou bol potvrdený významný pokles kmeňa Bacteroidetes pri AS (15). Pokles Bacteroidetes v ČM má vážne zdravotné dôsledky.

Po prvé, Bacteroidetes sa podieľajú na degradácii nestráviteľných uhľovodíkov v strave a uhľovodíkov odvodených od hostiteľa zo sektrétov gastrointestinálneho traktu za vzniku butyrátu a acetátu, ktoré môžu znižovať hladiny lipidov v sére blokovaním syntézy cholesterolu (16). Okrem toho Bacteroidetes esterifikujú absorbovateľný cholesterol na koprostanol, neabsorbovateľný sterol vylučovaný stolicou, čím sa znižuje hladina cholesterolu v krvi. Predovšetkým sa predpokladá, že vysoká účinnosť metabolizmu cholesterolu na koprostanol znižuje riziko koronárnej choroby srdca (17).

Po druhé kapsulárny polysacharidový antigén (PSA) Bacteroidetes je dôležitý pri aktivácii imunitnej odpovede závislej od T-buniek, ktorá môže ovplyvniť vývoj a homeostázu imunitného systému hostiteľa (18). PSA Bacteroidetes podporuje diferenciáciu CD4+ (diferenciačný faktor) T buniek, rovnováhu populácií Th1 (pomocná T bunka) a Th2 a diferenciáciu regulačných T buniek (19). Na aterosklerotickom modeli myši Yoshida et al. (20) preukázali, že suplementácia myši s druhmi rodu Bacteroidetes, a to Bacteroides vulgatus a Bacteroides dorei, zlepšila endotoxémiu, znížila expresiu a aktiváciu TLR4 a znížila plazmatické hladiny proaterogénnych cytokínov, ako sú IL-2, IL-4, IL-6, IL-17 A, interferon- γ a TNF- α .

Po tretie, niektoré druhy Bacteroides priamo redukujú mikrobiálnu syntézu LPS v ľudskom čreve, čím znižujú systémovú endotoxémiu zapojenú do nástupu a progresie aterosklerózy (19).

Firmicutes

Zvýšená prítomnosť baktérií rodu Firmicutes bola spojená s obezitou (21). Tieto baktérie môžu ovplyvniť metabolizmus lipidov a prispievať k zvýšenej absorpcii tukov a cholesterolu. Štúdie preukázali, že nerovnováha v mikrobióme, konkrétne zvýšený pomer Firmicutes/Bacteroidetes, je spojená s vyšším rizikom aterosklerózy, pričom táto nerovnováha prispieva k produkcii TMAO (22).

Iné baktérie

Escherichia coli je jedným z najčastejšie detegovaných bakteriálnych druhov v črevnom mikrobióme a je často prítomná v AS plátoch (8). Ďalej medzi patogény detegované v AS plátoch patria napríklad Prevotella intermedia, ako aj periodontogénne Porphyromonas gingivalis a Aggregatibacter actinomycetemcomitans (23).

Analýzou trombov u pacientov so STEMI (infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu) (24) Pseudomonas aeruginosa predstavoval jediný druh, ktorý bol signifikantne spojený s trombom a bol >30x častejší v tromboch ako v arteriálnej krvi ($p < 0,0001$). Boli detegované celé a neporušené baktérie prítomné ako biofilmové mikrokolonie vo vybraných tromboch. Infekcia P. aeruginosa a tvorba vaskulárneho biofilmu v culprit léziách môžu hrať úlohu pri STEMI, ale kauzalitu je potrebné určiť ďalším skúmaním.

Liečba

Liečba dysbiózy pri ateroskleróze môže zahŕňať použitie probiotík a prebiotík na obnovu zdravého ČM a zníženie zápalových markerov (25). Strava bohatá na vlákninu, ako aj nízkoenergetické diéty, môžu podporiť rovnováhu ČM a zlepšiť kardiovaskulárne zdravie. Fekálna mikrobiálna transplantácia sa skúma ako potenciálna terapia na resetovanie ČM a zníženie rizika aterosklerózy.

Liečba modifikujúca črevný mikrobióm zvýšením hojnosti prospešných baktérií ako Bifidobacterium a Lactobacillus, ukázala potenciál pri redukcii aterosklerotických lézií. Napríklad bolo pozorované, že substancie ako gypenosid (26) a metformín (27) znižujú hladiny Firmicutes, zlepšujú lipidový profil a potecujú protizápalové reakcie, čím zmierňujú progresiu aterosklerózy. Tieto zistenia zdôrazňujú význam udržiavania vyváženého črevného mikrobiómu a naznačujú, že zameranie sa na Firmicutes by mohlo byť sľubnou stratégiou pri prevencii a liečbe aterosklerózy.

Záver

Rôzne bakteriálne druhy môžu prispievať k patogenéze aterosklerózy rôznymi mechanizmami, vrátane produkcie toxínov a metabolitov, stimulá-

ciou zápalových reakcií, či inváziou buniek hostiteľa. Cieľom budúceho pátrania je lepšie pochopiť mechanizmy, ktorými mikrobióm ovplyvňuje vývoj aterosklerózy, a identifikovať nové terapeutické ciele pre prevenciu a liečbu.

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

LITERATURA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
2. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019, 7, 14.
3. Sonnenburg JL, Bäckhed, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016;535:56-64
4. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health-Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods.* 2021;10(6):1261.
5. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12:611-22.
6. Jonsson A, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:79-87.
7. Liu Q, Li YC, Song X, et al. Both gut microbiota and cytokines act to atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Microb Pathog.* 2019;103827.
8. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics.* 2018.
9. Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2008;118(18):1837-1847.
10. Chacón MR, Lozano-Bartolomé J, Portero-Otín M, et al. The gut mycobiome composition is linked to carotid atherosclerosis. *Benef Microbes.* 2018;9:185-98.
11. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future. Cardiol.* 2012;8(1):123-138.
12. Liu X, Xie Z, Sun M, Wang X, Li J, Cui J, et al. Plasma trimethylamine N-oxide is associated with vulnerable plaque characteristics in CAD patients as assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2018;265:18-23.
13. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4592-4598.
14. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245.
15. Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites.* 2022;12(12):1165.
16. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Opportunities and Challenges. *Microbiome* 2020, 8, 36.
17. Kriaa A, Bourgin M, Potiron, A, et al. Microbial Impact on Cholesterol and Bile Acid Metabolism: Current Status and Future Prospects. *J. Lipid Res.* 2019;60:323-332.
18. Wexler A.G, Goodman A.L. An Insider's Perspective: Bacteroides as a Window into the Microbiome. *Nat. Microbiol.* 2017;2:17026.
19. Yoshida N, Yamashita T, Kishino S, et al. A Possible Beneficial Effect of Bacteroides on Faecal Lipopolysaccharide Activity and Cardiovascular Diseases. *Sci. Rep.* 2020;10:13009.
20. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. Bacteroides Vulgatus and Bacteroides Dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2018;138:2486-2498.
21. Sasaki N, Takeuchi H, Kitano S, et al. Dynamic analysis of Porphyromonas gingivalis invasion into blood capillaries during the infection process in host tissues using a vascularized three-dimensional human gingival model. *Biomater Sci.* 2021;9(19):6574-6583.
22. Grigorieva I. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russian Journal of Cardiology.* 2022.
23. Gaetti-jardim E, Marcelino SL, Feitosa AC, et al. Detection of bacteria in atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease by polymerase chain reaction. *Anaerobe.* 2009;15(3):89-92.
24. Hansen GM, Greve JH, Greve ML. Pseudomonas aeruginosa microcolonies in coronary thrombi. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016.
25. Tungland B. Dysbiosis of the microbiota: therapeutic strategies utilizing dietary modification, pro- and prebiotics and fecal transplant therapies in promoting normal balance and local GI functions. In: Elsevier; 2018:381-419. doi:10.1016/B978-0-12-814649-1.00009-0.
26. Gao M, Heng X, Jin J, Chu W. Gypenoside XLIX ameliorate high-fat diet-induced atherosclerosis via regulating intestinal microbiota, alleviating inflammatory response and restraining oxidative stress in ApoE^{-/-} mice. *Pharmaceuticals.* 2022.
27. Yan N, Wang L, Li Y, et al. Metformin intervention ameliorates AS in ApoE^{-/-} mice through restoring gut dysbiosis and anti-inflammation. *PLoS ONE.* 2021.

Neúmyslné intravenózní podání P-PNC a infuzní set jako záchranná brzda

Vojtěch Fišera¹, Kateřina Langmaierová², Michaela Rothová^{3,4}, Petr Vojtíšek⁵, Andrea Vlčková⁶

¹Úsek ředitele – manažer kvality, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Oddělení klinické farmacie, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

³Oddělení dětské chirurgie–dětské úrazové centrum, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁴Fakulta zdravotnických studií, Katedra ošetrovatelství, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁵Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, FZS UJEP a Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁶Oddělení soudního lékařství a toxikologie, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Článek popisuje případ neúmyslného intravenózního podání prokain-penicilinu (P-PNC) místo ordinovaného krystalického penicilinu (G-PNC), přičemž tento výjimečný incident je analyzován z pohledu lidského faktoru a řízení kvality pomocí metody kořenové analýzy (Root Cause Analysis, RCA). Případ zdůrazňuje zásadní roli infuzního setu s filtrem, který zamezil průchodu větších částic suspenze do krevního oběhu pacienta a tím předešel vážnějším následkům. Incident je současně významným příkladem pro ošetrovatelskou praxi, který podtrhuje důležitost důsledného dodržování bezpečnostních a standardních operačních postupů (SOP) v rámci kompetencí sester a nutnost zapojení klinického farmaceuta při práci s LASA léčivy.

Klíčová slova: Hoigné syndrom, infuze, kořenová analýza, kompetence sester, záměna léčiva.

Unintended Intravenous Administration of P-PNC and the Infusion Set as a Safety Brake

The article describes a case of unintended intravenous administration of procaine penicillin (P-PNC) instead of the prescribed crystalline penicillin (G-PNC). This unique incident is analyzed from the perspectives of human factors and quality management, using the Root Cause Analysis (RCA) method. A key element was the protective role of the infusion set with a filter, which prevented larger suspension particles from entering the patient's bloodstream, thereby averting more serious consequences. This case also serves as an important example for nursing practice, emphasizing the necessity of adhering to safety and Standard Operating Procedures (SOP) within the scope of nursing competencies, as well as the crucial role of clinical pharmacists in managing LASA (Look-Alike, Sound-Alike) medications.

Key words: Hoigné syndrome, infusion, root cause analysis, nursing competencies, medication error.

Úvod

Medikační chyby jsou jednou z nejčastějších příčin nežádoucích událostí ve zdravotnickém prostředí, kde správné podávání léčiv hraje zásadní roli v zajištění bezpečnosti pacientů. Tento článek popisuje kazuistiku neúmyslného intravenózního podání prokain-penicilinu

(P-PNC), léčiva určeného výhradně pro intramuskulární aplikaci. Incident odhaluje selhání lidského faktoru a důsledky nedodržení stanovených postupů, zejména v ošetrovatelské praxi. Roli poslední obranné linie v tomto případě sehrál infuzní set s filtrem, který zamezil vážnějšímu poškození pacienta tím, že zabránil průchodu částic do krevního oběhu.

Přestože byla v nemocničním zařízení v době incidentu implementována vnitřní směrnice pro práci s LASA léčivy (Look-Alike, Sound-Alike), včetně označení rizikových léčiv a zajištění online školení personálu, ukázalo se, že na konkrétním oddělení nebyl tento systém plně využit. Zejména chyběla konzultace s klinickým farmaceutem při organizaci skladování LASA léčiv, což by mohlo minimalizovat riziko jejich záměny.

LASA léčiva představují skupinu léčiv, která mají podobné názvy nebo vzhled, což významně zvyšuje riziko záměny a následné medikační chyby (1).

Dalším faktorem incidentu byla skutečnost, že při intravenózním podání léčiva nebyl zajištěn odborný dohled, přestože byl na jiném místě oddělení dostupný. Praktická sestra, která aplikaci provedla, věděla o dostupnosti dohledu, avšak nezajistila jeho přítomnost, což bylo v rozporu s legislativně stanovenými kompetencemi a vnitřními směrnici nemocnice.

Tato kazuistika mimo jiné zahrnuje význam zaměření na kompetence sester a nutnost dodržování bezpečnostních opatření při podávání léčiv. Důsledné dodržování standardních operačních postupů (SOP), správné využívání podpory klinického farmaceuta a zajištění dostupnosti odborného dohledu jsou klíčovými prvky prevence podobných incidentů. Implementace těchto opatření a pravidelné školení personálu mohou významně přispět k minimalizaci rizika medikačních chyb a zajistit bezpečnost pacientů na všech úrovních péče.

Popis případu

Během noční směny došlo k záměně lahvičky P-PNC za G-PNC při kontrole zásob léčiv. Po vystřídání směn byla tato chybně umístěná lahvička použita při přípravě léčiva k intravenózní aplikaci. Suspenze P-PNC byla naředěna do infuze, přičemž infuze byla mléčně zakalená. Infuze však byla připojena k pacientovi a začala kapat.

V rámci tohoto případu selhalo několik zásadních kroků na straně sesterského personálu:

- Kontrola léčiva před podáním:** Sestra měla provést důkladnou kontrolu obsahu lahvičky, zejména u LASA léčiv, kde může vzhled nebo název vést k záměně. LASA léčiva jsou častou příčinou medikačních chyb a jejich rozpoznávání vyžaduje vysokou pozornost. Z českých zdrojů tuto problematiku pokrývá například Národní ošetrovatelský postup, který zdůrazňuje nutnost vizuální a obsahové kontroly každého léčiva před podáním, zejména u rizikových skupin (2).
- Kontrola proti světlu:** Infuze měla být před podáním opticky zkontrolována proti světlu, aby se ověřilo, že neobsahuje žádné pevné částice nebo zakalení. Tento krok nebyl dodržen, což vedlo k přehlédnutí zakaleného roztoku. Podle doporučení Spojené akreditační komise (SAK, o.p.s.) je optická kontrola před podáním léčiva nezbytným preventivním opatřením, zejména při použití infuzních roztoků, a měla by být součástí standardních ošetrovatelských postupů (3).
- Sledování během kapání infuze:** Infuze nebyla kontrolována během kapání, což vedlo k přehlédnutí nesprávně naředěného roztoku. Grissinger (2012) uvádí důležitost průběžné kontroly infuz-

ního setu a roztoku během podávání jako preventivního opatření před vstupem nežádoucích částic do krevního oběhu pacienta (4).

Tato opomenutí vedla k tomu, že záměna léčiva nebyla odhalena včas.

Problémy nastaly poté, co infuze přestala kapat. Personál reagoval výměnou infuzního setu celkem dvakrát, ale nedošlo k odhalení chyby. Teprve vrchní sestra si všimla zakalení roztoku a vyslovila podezření na záměnu léčiva. Do tohoto okamžiku pacientovi vykapala přibližně polovina infuze. Pacient byl pečlivě sledován a během celé doby aplikace ani po ní nevykazoval žádné klinické známky zhoršení stavu. Klinický stav pacienta byl stabilní.

Vzhledem k nedostatku dat a zkušeností s přímým podáním P-PNC do infuze byl pacient dále kontinuálně sledován, rovněž provedeny odběry k toxikologickému vyšetření na přítomnost procainu v krvi. Z medicínského hlediska pacienta po observaci a bez klinické změny stavu přebírá opět ošetřující lékař. Z organizačního hlediska je událost řešena v režimu kořenové analýzy (RCA) manažerem kvality nemocnice. Přizváni jsou lékař intenzivista, klinický farmaceut a soudní lékař.

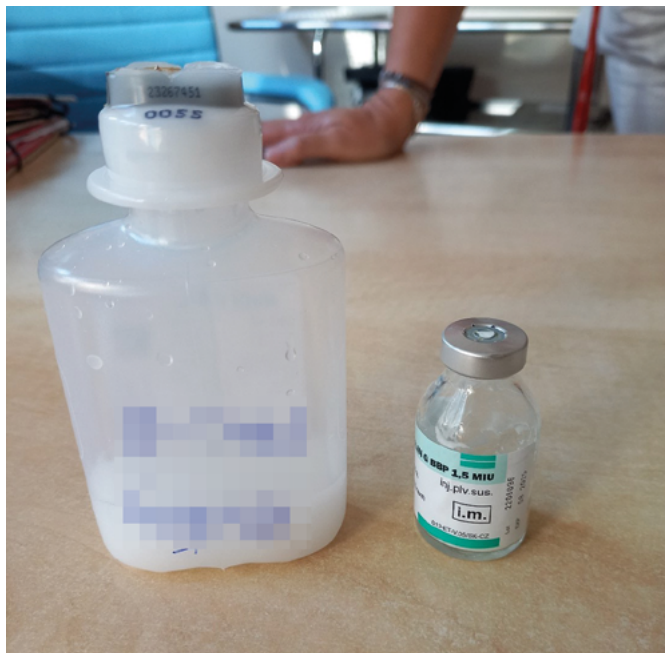
Rizika parenterálního podání prokain-benzylpenicilinu

Prokain-benzylpenicilin je suspenze určená výhradně k intramuskulární aplikaci, a její náhodné intravenózní podání může vést k vážným nežádoucím účinkům, včetně tzv. Hoigné syndromu. Tento syndrom je způsoben embolizací plicních kapilár částicemi prokain-penicilinu a následným toxickým působením prokainu na centrální nervový systém. Typické příznaky zahrnují úzkost, tachykardii, závratě, poruchy vidění a hypertenzi. Tyto příznaky obvykle odezní během několika minut až hodin, avšak v těžkých případech může syndrom vyžadovat intenzivní lékařskou péči (5, 6).

V tomto případě se Hoigné syndrom nerozvinul, pravděpodobně díky tomu, že infuzní set obsahoval filtr, který zadržel větší částice suspenze, čímž zabránil embolizaci. Obecně platí, že částice suspenzní formy určené k parenterálnímu podání by podle neměly překročit velikost 250 μm a měly by být připraveny tak, aby prošly injekční jehlou (4). Pro podání infuze byl užit standardní infuzní set s kapkovou komůrkou. Použitý infuzní set byl vybaven filtrem zachycujícím částice o průměru 15 μm a více, což umožnilo zadržení větších částic, ale stále ponechalo možnost, že menší částice proniknou do krevního řečiště. Provedené toxikologické vyšetření potvrdilo přítomnost procainu v krvi pacienta. Tyto částice mohou vyvolat mikrovaskulární obstrukce, což představuje další riziko pro pacienta (8).

Literatura dále upozorňuje na to, že při chybné aplikaci intramuskulárních léčiv intravenózně může dojít k výrazným nežádoucím účinkům, včetně rizika smrtelného průběhu. Gungardin a Gungardin popisují případ novorozence, který zemřel po neúmyslném intravenózním podání benzathinového penicilinu, což je další důkaz, jak zásadní je správné dodržování pokynů a kompetencí zdravotnického personálu při podávání léků (8).

Pro prevenci těchto nežádoucích účinků doporučují odborné standardy, aby se zdravotnický personál při manipulaci s rizikovými léčivy řídil standardními operačními postupy a používal filtrační systémy,

Obr. 1. Infuze s P-PNC podávaná poškozenému; zdroj: vlastní

kteří mohou významně snížit riziko parenterálního podání nesprávně připravených léčiv. Podle studií publikovaných v Journal of Antimicrobial Chemotherapy je použití filtrů v infuzních satech účinnou metodou pro eliminaci pevných částic a minimalizaci rizika závažných reakcí na nevhodně připravené suspenze (9).

Kořenová analýza nežádoucích událostí (RCA)

Kořenová analýza (Root Cause Analysis, RCA) je systematická metoda používaná k identifikaci příčin nežádoucích událostí, která umožňuje organizacím porozumět nejen přímým, ale i hlubším příčinám selhání a přijmout preventivní opatření. Proces RCA je obzvláště důležitý v nemocničním prostředí, kde i malé chyby mohou mít závažné důsledky pro pacienty (10).

RCA zahrnuje několik podstatných kroků, jejichž podrobný popis uvádíme pro lepší pochopení této metody:

- Identifikace a shromáždění informací:** Tento krok zahrnuje získání všech dostupných informací o incidentu, včetně lékařských záznamů, záznamů z komunikace mezi zdravotnickým personálem, výsledků laboratorních testů a dalších relevantních údajů. V této fázi se provádí analýza situace z pohledu všech zúčastněných osob. Získávání faktických informací pomáhá vytvořit co nejpřesnější obraz průběhu události (10).
- Vytvoření časové osy:** Na základě shromážděných informací se vytvoří časová osa, která zaznamenává postupné kroky od přípravy léčiva až po aplikaci infuze. Tato časová osa odhaluje sekvenci událostí a umožňuje identifikovat klíčové momenty, kdy mohlo dojít k selhání. Časová osa poskytuje jasnou vizualizaci procesu a usnadňuje odhalení příčin incidentu (11).
- Analýza příčin a identifikace kořenových příčin:** Po vytvoření časové osy tým provede hloubkovou analýzu příčin, která zahrnuje identifikaci všech faktorů, které mohly vést k incidentu. Tento proces zahrnuje jak přímé příčiny (například nedostatečnou kontrolu léčiva),

Obr. 2. Nález 2 infuzních setů z odpadu s naředěným P-PNC; zdroj: vlastní

tak systémové faktory (například chybějící systém označování LASA léčiv nebo nedostatečné školení personálu). Důkladná analýza kořenových příčin pomáhá pochopit, jak jednotlivé faktory vzájemně ovlivňují pravděpodobnost vzniku chyb (10, 12).

- Brainstorming preventivních opatření:** Celý tým včetně dotčených pracovníků společně vytváří návrhy opatření, která by minimalizovala riziko opakování podobné události. Návrhy zahrnují jak opatření na úrovni procesů (např. změny v SOP), tak na úrovni personální (např. zajištění odborného dohledu při aplikaci určitých léčiv) (13).
- Implementace a monitorování opatření:** Po schválení návrhů vedením nemocnice jsou opatření implementována a jejich účinnost je pravidelně monitorována. Součástí implementace je i pravidelné školení ošetřovatelského personálu, aby byli obeznámeni s novými postupy a důsledky jejich nedodržení. Monitorování zahrnuje pravidelné audity a zpětnou vazbu od personálu, aby bylo možné vyhodnotit efektivitu opatření.

RCA je účinným nástrojem nejen pro analýzu konkrétních případů, ale i pro vytvoření dlouhodobého systému prevence rizik v nemocnici. Proces RCA tak umožňuje nejen identifikaci a řešení příčin incidentů, ale také zlepšení celkové kvality a bezpečnosti zdravotní péče (10).

V rámci této konkrétní události byly identifikovány následující faktory:

- Lidský faktor:** Selhání lidského faktoru bylo jednou z hlavních příčin této události. Chyby způsobené lidským faktorem, zejména při manipulaci s rizikovými léčivy, jsou v odborné literatuře často

uváděny jako zásadní příčina medikačních chyb (10). V tomto případě nedostatečná pozornost při manipulaci s LASA léčivými vedla k záměně ampulí (13, 14).

- Nedostatečné dodržení stanovených postupů:** Postup pro bezpečnou přípravu a podávání léčiv nebyl dodržen. Sestra ze své iniciativy porovnávala ampuli G-PNC, ordinovaného pacientovi, s ampulí P-PNC, avšak následně ampuli vložila zpět do nesprávného obalu, což je v rozporu se zásadou „5S“ (správný pacient, správná dávka, správná cesta podání, správná doba a správný způsob), která je důležitá pro minimalizaci rizika chyb. Zásada „5S“ je obecně uznávaná v oblasti bezpečnosti podávání léků a je podporována například metodikou Institute for Safe Medication Practices (ISMP), která uvádí, že dodržování těchto zásad významně snižuje pravděpodobnost medikačních chyb a posiluje bezpečnost pacientů při podávání léčiv (7, 15).
- Nedostatečná komunikace mezi směny:** Během sesterského předávání pacientů nebyla zmiňována obtížnost kapání infuze, což vedlo k opakované výměně setu bez analýzy příčiny problému. Efektivní komunikace mezi směny je zásadní součástí zdravotnické péče, jak uvádí SAK, o.p.s., v jejich standardech kvality, které zdůrazňují nutnost předávání všech kritických informací o stavu pacienta pro prevenci chyb a zajištění plynulého pokračování péče (16).
- Překročení kompetencí:** V tomto případě intravenózní podání provedla praktická sestra, což přesahuje její legislativně vymezené kompetence. Podle vyhlášky č. 55/2011 Sb., o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků, jsou specifické úkony, jako je intravenózní aplikace léčiv, vyhrazeny zdravotnickým pracovníkům s odpovídající kvalifikací. Nedodržení tohoto legislativního požadavku vedlo k tomu, že odborný dohled, který se nacházel v jiném úseku oddělení, nebyl adekvátně využit, což přispělo k chybě při podávání léčiva (17).

RCA odhalila komplexní řetězec chyb, které vedly k této události. Mezi vedlejšími nálezy bylo zjištěno, že v době přípravy léku byla v místnosti naměřena teplota 24,6 °C. Jednalo se o letní období, kdy zvýšené teploty pracovního prostředí mohou negativně ovlivňovat koncentraci zaměstnanců a tím i jejich pracovní výkonnost. Nicméně bylo zjištěno, že měření teplot v místnosti nebylo prováděno správně, což mohlo mít vliv na hodnocení pracovních podmínek. Tento nálezy vedl k přijetí opatření, která zahrnují správné monitorování teploty v pracovním prostředí a podporují optimální podmínky pro práci ošetrovatelského personálu (18).

V rámci nápravných a preventivních opatření byla ve spolupráci s klinickým farmaceutem nastavena identifikace konkrétních LASA léčiv, zahrnující přidání bezpečnostních prvků ve smyslu označení a rozmístění těchto léčiv v lékárnách dotčeném oddělení. Dále byla provedena revize všech LASA léčiv napříč zdravotnickým zařízením, a jednotlivé seznamy LASA léčiv na odděleních jsou aktualizovány půlročně. Manažer kvality organizoval proškolení ošetrovatelského personálu na téma manipulace a zásad bezpečného podávání léčiv. Toto školení bylo pojato komplexně a zahrnovalo také správné postupy měření a záznamu teplot v pracovním prostředí. Školení je doplňováno

semináři, které jsou pravidelně realizovány napříč celým zdravotnickým zařízením, aby se udržela vysoká úroveň povědomí o zásadách bezpečné péče.

Diskuze

Při řešení tohoto případu jsme zjistili, že podobný případ dosud nebyl publikován, což podtrhuje výjimečnost a specifčnost daného incidentu. Ani při pátrání v historických záznamech nebyly nalezeny obdobné případy. Tento fakt zdůrazňuje význam sdílení zkušeností z klinické praxe a nutnost prevence na základě podobných událostí. Zahnutí takových kazuistik do odborné literatury je zásadní pro prevenci a zlepšení klinických postupů.

Jedním z aspektů prevence podobných incidentů je dodržování předepsaných vnitřních směrnic a SOP, které upravují každý krok v procesu podávání léčiv. Národní ošetrovatelské postupy a specifické předpisy nemocnice vymezují postupy pro bezpečné nakládání s léčivými, včetně identifikace a správného označení rizikových LASA léčiv. Tato pravidla a předpisy nejen snižují pravděpodobnost chyby, ale zároveň poskytují personálu rámec, ve kterém se mohou pohybovat s vysokou mírou jistoty, že péče o pacienty probíhá bezpečně (19).

Při přípravě a podávání léčiv hraje zásadní roli i konzultace s klinickým farmaceutem, který poskytuje odbornou podporu při manipulaci s léčivými. V tomto případě bylo v rámci nápravných opatření zavedeno povinné označování a rozmístění LASA léčiv v lékárnách i na jednotlivých odděleních, a to právě na základě doporučení klinického farmaceuta. Spolupráce s klinickým farmaceutem napomáhá zlepšit

Obr. 3. Nastavení LASA léčiv a označení P-PNC a oddělení od jiných PNC v lékárně na oddělení; zdroj: vlastní



Obr. 5. Kontrolní seznam LASA léčiv na jednotlivá oddělení konzultovaný s klinickým farmaceutem a manažerem kvality; zdroj: vlastní

KZ02_F00047 Vnitřní sdělení

JK Krajská zdravotní
Masarykova nemocnice

Vnitřní sdělení

Pro: **název oddělení/kliniky**
Datum: **DD.MM.RR**

věc: Seznam LASA léčiv **LA SA**

Seznam LASA léčiv název oddělení	

Poslední aktualizace: **DD_MM_RR**

Podpis vedoucího útvaru: _____

*Konzultováno s klinickým farmaceutem: _____

Dne: _____

povědomí o bezpečnostních rizicích a zajišťuje, že léčiva jsou řádně skladována a podávána správně (19, 20).

Tento incident rovněž zdůrazňuje význam pravidelného školení ošetrovatelského personálu. Školení je zaměřeno nejen na dodržování SOP a vnitřních předpisů, ale také na praktické postupy při identifikaci a prevenci medikačních chyb. Je zásadní, aby zdravotnický personál absolvoval pravidelná školení zaměřená na bezpečné podávání léčiv a rozpoznávání rizikových faktorů, obzvláště u LASA léčiv nebo jiných rizikových léčiv. Implementace těchto opatření dle nás posiluje připravenost personálu a zajišťuje, že podávání léčiv probíhá s maximální pečlivostí a podle jasně stanovených postupů (19, 21)

Kvalitní ošetrovatelská péče je základním kamenem prevence nežádoucích událostí v nemocnicích a dalších zdravotnických zařízeních. Důležitá je zde nejen správná komunikace v rámci zdravotnického týmu a důsledná kontrola léčiv, ale také dodržování všech vnitřních předpisů a procedur, včetně konzultací s klinickými farmaceuty. Tato opatření přispívají k tomu, že bezpečnost pacientů je na prvním místě, a snižují riziko opakování podobných incidentů v budoucnu (22).

Závěr

Tento případ ilustruje, jak může lidský faktor a nedodržení stanovených postupů, včetně legislativních a interních směrnic, vést k závažným medikačním chybám. Kořenová analýza odhalila řetězec pochybení, která postupně vedla k incidentu, a umožnila tak zavedení nápravných

opatření zaměřených na minimalizaci rizika opakování. Mezi tato opatření patří zejména zlepšení manipulace s LASA léčivy prostřednictvím jasných označení, reorganizace uskladnění a konzultace s klinickým farmaceutem, který se stal důležitou oporou při prevenci chyb.

Popisovaný případ zároveň zdůrazňuje význam ošetrovatelského personálu, jehož správně vymezené kompetence a pečlivost jsou zásadní pro zajištění bezpečnosti pacientů. Jedním z nezbytných nápravných kroků bylo systematické školení ošetrovatelského personálu. Školení zahrnovala nejen zásady pro manipulaci s rizikovými léčivy, ale také správné používání SOP a kontrolních mechanismů, které zahrnují vizuální kontrolu léčiv a dodržování zásad bezpečné komunikace v rámci týmu. Filtrační systémy v infuzních setech se v tomto případě osvědčily jako účinné bezpečnostní opatření, které může významně zmírnit následky chyb v podávání léčiv.

Popsaný případ zároveň zdůrazňuje důležitost ošetrovatelského personálu, jehož odborné kompetence, pečlivost a dodržování kontrolních mechanismů jsou nezbytné pro zajištění bezpečnosti pacientů. S ohledem na narůstající problém nedostatku všeobecných sester v České republice a nejistotu spojenou s budoucností této profese je zajištění dostatečné úrovně péče a bezpečnosti pacientů výzvou, která vyžaduje dlouhodobá a systémová řešení (23). Investice do kvalitního školení, efektivního řízení kompetencí a podpory vnitřních standardů se tak jeví jako zásadní prvek udržení bezpečnosti a kvality ošetrovatelské péče v českém zdravotnictví.

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

LITERATURA

1. Bezpečná medikace I – Rizikové léky. Zdravotnický deník. 2020 [cit. 17. 01. 2024]. Dostupné z: <https://www.zdravotnickydenik.cz>.
2. Národní ošetrovatelské postupy. Bezpečné podávání léčiv – prevence medikačních chyb. Praha: MZ ČR; 2020.
3. Spojená akreditační komise o.p.s. (SAK o.p.s.). Standardy pro bezpečnost pacientů a kvalitu zdravotní péče. Praha; 2018.
4. Grissinger M. Your High-Alert Medication List Is Relatively Useless Without Associated Risk-Reduction Strategies. P & T. 2012;37(5):251-253.
5. Božeková L. Hoigné syndrom. Slovenský lékař. 1997;16(2):34-36.
6. Chalabala M, et al. Technologie léků. Praha: Galén; 1997. ISBN 80-7262-128-9.
7. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Guidelines for Optimizing Safe Implementation and Use of Smart Infusion Pumps. 2020.
8. Gungardin S, Gungardin P. Fatal outcome of intravenous injection of benzathine penicillin G in a neonate – A case report. Internet J Med Update. 2019;14(1):30-31.
9. Smith G, Adams D. Use of filtration in intravenous administration of antimicrobials to reduce particulate contamination. J Antimicrob Chemother. 2017;72(3):805-811.
10. Pokorná A, et al. Metodika uplatnění kořenové analýzy (Root Cause Analysis – RCA) nežádoucí události. Praha; 2023.
11. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Strategies and Approaches for Investigating Patient Safety Events. PSNet. 2022 [cit. 17. 01. 2024]. Available from <https://psnet.ahrq.gov>.
12. Veterans Health Administration. RCA Step-by-Step Guide (REV.07. 01. 16). National Center for Patient Safety [cit. 17. 01. 2024]. Available from <https://www.patient-safety.va.gov>.
13. Kohoutek M, et al. Lidský faktor v medikační bezpečnosti: Role při manipulaci s rizikovými léčivými. Klinická farmakologie. 2022;15(3):125-130.
14. Smith G, Adams D. Human factors in medication safety: Minimizing risk in the administration process. J Patient Saf. 2016;12(1):60-64.
15. The Five Rights of Medication Administration. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Medication Safety Alert. 2007;12(2) [cit. 17. 01. 2024]. Available from <https://www.ismp.org>.
16. SAK, o.p.s. Standardy kvality a bezpečí pro poskytovatele zdravotní péče. Praha: SAK o.p.s.; 2022.
17. Vyhláška č. 55/2011 Sb., o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků [Internet]. Znění od 01. 07. 2022 [cit. 17. 01. 2024]. Available from <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-55>.
18. Jarabicová O, Prošková Zuská L. Nadměrná tepelná zátěž při práci [Internet]. Státní zdravotní ústav [cit. 17. 01. 2024]. Dostupné z: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/pracovni-prostredi-a-zdravi/factory-pracovniho-prostredi/fyzikalni/tep-vlhk-mikroklim/nadmer-na-tepelna-zatez-pri-praci/>.
19. World Health Organization. Medication Safety in Look-Alike, Sound-Alike (LASA) Medicines. WHO; 2007.
20. Ankur Panchal et al. „Strategies to Manage and Prevent Look-Alike, Sound-Alike (LASA) Drug Errors.“ International Journal of Health Sciences & Research. 2017;7(2):320–321. Available from [www.ijhsr.org/#8203:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](http://www.ijhsr.org/#8203:contentReference[oaicite:0]{index=0}).
21. American Nurses Association (ANA). „Creating a Culture of Safety in Nursing.“ American Nursing World. 2023. Available from [https://www.nursingworld.org/#8203:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](https://www.nursingworld.org/#8203:contentReference[oaicite:0]{index=0}).
22. World Health Organization (WHO). Patient Safety [cit. 17. 01. 2024]. Dostupné z: <https://www.who.int>.
23. Tribune.cz. Jak odvrátit hrozbu katastrofálního nedostatku nelékařů [cit. 17. 01. 2024]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/jak-odvratit-hrozbu-katastrofalniho-nedostatku-nelekaru/>.

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