

Vnitřní lékařství

3

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaci |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

*s radostí Vás informujeme, že společnost Zentiva uvádí na trh
léčivou látku rilmenidin pod obchodním názvem TARUZA®.*

 **TARUZA**
rilmenidin

NOVINKA

ZENTIVA

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

KAZUISTIKY

Efekt inhibitoru sodíko-glukózového ko-transporteru 2 empagliflozinu na vývoj onemocnění u pacienta se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MŮŽE ZEPTAT U ATESTACE

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů

CO JE NOVÉHO V...

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

NOVINKA



TARUZA

rilménidin

DALŠÍ
PEVNÝ BOD
v léčbě hypertenze

**TARUZA® OBSAHUJE 1 mg
LÉČIVÉ LÁTKY RILMENIDIN**

TARUZA® JE URČENA K LÉČBĚ HYPERTENZE¹

**TARUZA® OD TRADIČNÍHO DOMÁCÍHO
DODAVATELE LÉČIV V ČR**



**RILMENIDIN
BEZ DOPLATKU
PACIENTA²**

Zkrácená informace o přípravku TARUZA. Léčivá látka: 1mg rilménidinu (jako rilménidin-fosfát) v 1 tabletě. **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů. **Dávkování:** doporučená dávka je 1 tableta denně (1mg) užitá ráno v jedné dávce. Po jednom měsíci je možno zvýšit na 2 tablety denně (2mg) podané ve dvou dávkách (1 tableta ráno a 1 tableta večer). Léčba má být dlouhodobá. **Porucha funkce ledvin:** je-li clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min, není nutná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** použití rilménidinu se nedoporučuje. **Způsob podání:** perorální, na začátku jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká deprese, těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min), kombinace se sultopridem. **Zvláštní upozornění:** nepřerušujte léčbu najednou, ale snižujte dávkování postupně. Stejně jako u všech antihypertenziv má být léčba rilménidinem pod pravidelným lékařským dohledem u pacientů, kteří v nedávné době prodělali vaskulární příhodu (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu). Vzhledem k riziku snížení srdeční frekvence a vzniku bradykardie po užití rilménidinu je zahájení léčby třeba pečlivě zvážit, zvláště u pacientů s již existující bradykardií nebo rizikovými faktory pro vznik bradykardie (např. u starších pacientů, u pacientů se sick sinus syndromem, AV blokádu, srdečním selháním v anamnéze, nebo jakýkoliv stav, kdy je srdeční frekvence udržována nadměrným tonem sympatiku). U těchto pacientů je monitorování srdeční frekvence, zvláště v prvních 4 týdnech léčby, odůvodněné. Konzumace alkoholu v průběhu léčby se nedoporučuje. Použití rilménidinu v kombinaci s beta-blokátory používanými k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) se nedoporučuje. Použití rilménidinu v kombinaci s inhibitory MAO se nedoporučuje. Vzhledem k možnosti ortostatické hypotenze mají být starší pacienti upozorněni na zvýšené riziko pádu. **Interakce:** sultoprid: zvýšené riziko ventrikulárních arytmií, zejména torsades de pointes. **Nedoporučené současné použití:** alkoholu, beta-blokátorů používaných k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol), inhibitorů MAO. **Současné použití vyžadující zvláštní opatrnost:** baklofen, beta-blokátory, přípravky vyvolávající torsades de pointes, tricyklická antidepresiva, ostatní antihypertenziva. **Současné použití, které vyžaduje zvláštní pozornost:** alfa-blokátory, amifostin, kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové) (kromě hydrokortisonu užívaného jako substituční terapie u Addisonovy choroby), neuroleptika, antidepresiva – imipramin. Ostatní antidepresiva: deriváty morfinu (analgetika, antitusika a substituční léčba), benzodiazepiny, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, hypnotika, neuroleptika, sedativní antagonisté histaminových H1-receptorů, sedativní antidepresiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), jiné centrálně působící antihypertenzní léky, baklofen, thalidomid, pizotifen, indoramin. **Těhotenství a kojení:** v těhotenství se nedoporučuje, během kojení se nemá užívat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** s ohledem na to, že ospalost je častým nežádoucím účinkem, mají být pacienti opatrní při řízení nebo obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** časté: úzkost, deprese, insomnie, somnolence, bolest hlavy, závrat, palpitace, chlad u perifériích, bolest horní části břicha, sucho v ústech, průjem, zácpa, pruritus, vyrážka, svalové spazmy, sexuální dysfunkce, astenie, únava, edém. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30 °C. **Registrační číslo:** 58/139/21-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 14. 6. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference:

1. SPC přípravku Taruza, datum revize textu 14. 6. 2022.
2. Ceník Zentiva k.s., platný od 1. 2. 2023

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Hlavní téma – Multimorbidita ve vnitřním lékařství

Milí čtenáři,

Hlavním tématem tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství je multimorbidita. Tento relativně nedávno vzniklý termín bývá definován jako přítomnost dvou nebo více chronických onemocnění současně u stejného pacienta, nebo dle novější a omezenější definice jako komplexní interakce několika současně existujících onemocnění (1).

Naše populace stárne a předpokládá se, že do roku 2060 vzroste počet Evropanů starších 65 let z 88 na 153 milionů (2). Stárnutí populace je úzce spojeno s rozvojem chronických onemocnění, která se během života kumulují, a je také hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj multimorbidity. Přibývání multimorbidních a starých osob si bude vynucovat změny v organizaci našeho zdravotnictví a také přístupu lékařů k těmto pacientům.

Současná lékařská praxe, výzkum i odborná doporučení jsou stále z velké části založeny na modelech jednotlivých onemocnění, aniž by se brala v úvahu koexistence několika onemocnění (3). Odborná doporučení a důkazy v nich prezentované jsou často založeny na klinických hodnoceních zahrnujících úzce vymezenou populaci pacientů bez výraznějších komorbidit, a proto jsou někdy obtížně zobecnitelná a použitelná pro multimorbidní pacienty.

V nemocniční i ambulantní praxi v současnosti je až 50 % pacientů multimorbidních, a tento podíl bude dále narůstat (3). Vedoucí roli v péči o multimorbidní pacienty v současnosti mají a v budoucnu i nadále budou mít internisté. Budou si ale muset osvojit řadu nových znalostí a kompetencí (3). Začnou využívat prognostické nástroje a komplexní geriatrické zhodnocení. Budou vytvářet individuální plány péče,

kteří budou brát v úvahu přání a preference konkrétních pacientů. Budou koordinovat pacientovu farmakoterapii, zvažovat vhodnost všech podávaných léků a vysazovat nadbytečné nebo neindikované léky (deprescribing). Budou také schopni poskytnout komplexní péči pacientům na konci života, včetně včas zahájené paliativní péče, důsledné analgetizace nebo paliativní sedace. Důležitý bude rovněž klinický výzkum multimorbidity a přizpůsobení doporučení pro klinickou praxi této nově vznikající populaci (3).

V aktuálním čísle Vám proto přinášíme čtyři přehledné články zaměřené na multimorbiditu. Primář Z. Monhart ve svém článku shrnuje základní specifika diagnostiky a léčby multimorbidních pacientů. V článku M. Královcové, T. Karvunidis a M. Matějoviče jsou diskutována specifika péče o multimorbidní kriticky nemocné a zásady léčby nejčastějších onemocnění v intenzivní péči. Článek E. Havla ukazuje základní principy předoperačního vyšetření, možnosti předoperační přípravy rizikových pacientů a managementu jejich pooperačních komplikací. V článku profesora V. Teplana je demonstrována komplexita možných různých onemocnění a příčin, která vedou k projevům nefrotického syndromu.

Rád bych Vám za všechny autory článků s tematikou multimorbidity popřál, aby Vás jejich články zaujaly a aby jejich přečtení bylo přínosné pro Vaši další medicínskou, ale i případnou pedagogickou praxi.

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM

Interní a kardiologická klinika

Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

LITERATURA

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Multimorbidity>
2. Janssen F, Bardoutsos A, Gewily SE, De Beer J. Future life expectancy in Europe taking into account the impact of smoking, obesity and alcohol. *Elife* 2021;10: e66590.
3. Bernabeu-Wittel M, Para O, Voicehovska J, Gómez-Huelgas R, Václavík J, Battegay E, Holecki M, van Munster BC; EFIM Multimorbidity Working Group. Competences of internal medicine specialists for the management of patients with multimorbidity. EFIM multimorbidity working group position paper. *Eur J Intern Med.* 2023 Mar;109:97-106. doi: 10.1016/j.ejim.2023.01.011.

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Multimorbidita ve vnitřím lékařství

Jan Václavík - - - - - 146

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Perioperační péče o pacienta s multimorbiditou

 Perioperative care about a patient with multimorbidity
 Eduard Havel - - - - - 148

Multimorbidita při nefrotickém syndromu

 Multimorbidity in nephrotic syndrome
 Vladimír Teplan - - - - - 156

Multimorbidní nemocný v intenzivní péči

 Critical care for multimorbid patients
 Marcela Královcová, Thomas Karvunidis, Martin Matějovič - - - - - 166

Specifika diagnostiky a léčby multimorbidních pacientů

 Clinical assessment and management of patients with multimorbidity
 Zdeněk Monhart - - - - - 173

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

 JAK inhibition in the treatment of inflammatory rheumatic diseases
 Ladislav Šenolt - - - - - 181

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Efekt inhibitoru sodíko-glukózového ko-transporteru 2 empagliflozinu na vývoj onemocnění u pacienta se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí

 Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin on disease progression in a patient with heart failure and preserved ejection fraction
 Filip Málek - - - - - 189



Ústup retroperitoneální fibrózy po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a glukokortikoidy s následnou udržovací léčbou rituximabem

 Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab.
 Zdeněk Adam, Aleš Čermák, Hana Petrášová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Fojtík, Luděk Pour, Ivanna Boichuk, Marta Krejčí, Zdeněk Král



Barakatov syndróm

 Barakat syndrome
 Beáta Arciniegas Berkešová, Zoltán Borbély

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

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů

 Differential diagnostics of interstitial lung diseases
 Martina Šterclová - - - - - 193

COVID?

PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.^{3,4}

Josef, 65 let, kuřák*

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.^{1†}



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR ve srovnání s placebem (p<0,001)^{1**}

* Výše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče o pacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

** Studie EPIC-HR (N = 2 246) je randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakékoli příčiny do 28. dne, pokud u nich byla léčba zahájena do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dnů od nástupu příznaků.²

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská Unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/AI/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid, 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqi H, et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety. **Složení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 100 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta). Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku. **Léčivé přípravky,** jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A. **Léčivé přípravky,** které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid. **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A. **Nepodávat** pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatrnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. **Riziko** rozvoje rezistence HIV-1. **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp). **Interakce** s mnoha léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. **Kojení** má být přerušeno během léčby a i po dobu 7 dnů od dokončení léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgezie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** OPA/AI/PVC blistry obsahující 30 tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001. **Datum poslední revize textu:** 24.2.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 4
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-PAX-CZE-0092



Paxlovid™
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)

CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

News in gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy

Přemysl Falt, Dana Ďuricová, Tomáš Fejfar, Štěpán Šembera, Ilja Tachecí ----- 198

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Finerenon

Finerenone

Jan Vachek, Vladimír Tesář

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Co je nového v doporučeních ESC pro léčbu chlopenních vad?

Whats new in ESC Guidelines for the management of valvular heart disease?

Marian Branny

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

Komentář k článku „Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie“ z psychologického hlediska

Svatava Krejčová

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

4

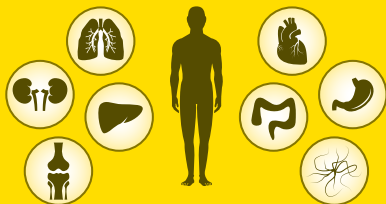
- Hlavní téma: POINT-OF-CARE ultrasonografie v rukou internistů
- Substitučně-supresní léčba u pacientů po totální tyreoidektomii pro diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby a adherence k současným doporučením
- Osteomalacie
- Co internistům přinášejí současná doporučení pro dg. a léčbu osteoporózy
- Dočasná oběhová nestabilita způsobená TIPS – kazuistika
- Co je nového v diabetologii



VYJDE
V ČERVNU

KONGRES Z POHODLÍ DOMOVA

SLEDUJTE **ON-LINE**
PROGRAM VYCHÁZÍ
Z 18. KONFERENCE
INTERNÍ MEDICÍNY
PRO PRAXI



Kongres Interní medicína pro praxi

ON-LINE 2023

ODBORNÝ GARANT

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na www.vysilame.tv/interna
- Registrační poplatek 600 Kč
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.
- Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **12 kredity** pro lékaře.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc
- Mgr. Vendula Pávková
mob.: +420 777 714 679
pavkova@solen.cz

www.vysilame.tv/interna

1. KVĚTNA – 31. ŘÍJNA 2023

PROGRAM

Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství

- Sekundární osteoporóza ve vnitřním lékařství – Horák P.
- Osteomalácie – Rosa J.
- Diabetes mellitus a kost – Karásek D.
- Osteoporóza v graviditě – Lokočová E.

Endokrinologie

- Endokrinní orbitopatie, současné možnosti léčby – Karásek D., Schovánek J., Karhanová M.
- Substituční léčba hypokortikalismu – Kršek M.

Novinky v interně

- Novinky v interně – Monhart Z.

Aktuality do vaší ordinace

- Léčba covidu-19 v roce 2023 z pohledu rizikových pacientů – Husa P.
Přednáška sponzorovaná společností Pfizer, spol. s r. o.
- Novinky v doporučeních pro léčbu chronického žilního onemocnění – Vlachovský R.
- Urogenitální infekce – kazuistiky II. – Emmer J.
- Diagnostika jaterního poškození. A kdy a proč zařadit do léčby ursodeoxycholovou kyselinu – Šmíd V.

Hepatologie

- PBC/PSC – myslíme na tyto diagnózy – Husová L.
- Pacient s cirhózou v ambulanci internisty – Brůha R.
- Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C. Klinický doporučený postup – Urbánek P.
- NAFLD v ambulanci internisty – Šmíd V.

Geriatric

- Úskalí polyfarmakoterapie – kazuistiky – Matějková A.

Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

- Návrh nových výkonů pro odbornost vnitřní lékařství – cesta z krize ambulantní interny? – Hauer T.
- Nejčastější nežádoucí účinky „internistické“ medikace – Monhart Z.
- POCT diagnostika v interních ambulancích – medicínský přínos a ekonomika – Hauer T.
- Optimální management pacientů s ICHS v interních ambulancích – Monhart Z.

Blok mladých internistů

- Předoperační příprava pacienta s diabetem – Škrha J.
- Střípky z nefrologie aneb co se v učebnicích nepíše – Orság J.
- Dyslipidemie z pohledu internisty – Šatný M.
- Diagnostika a léčba srdečního selhání v roce 2023 – Václavík J.

PARTNEŘI



Perioperační péče o pacienta s multimorbiditou

Eduard Havel

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Předpokladem urychlené pooperační rekonvalescence dle metody ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) je dobře k operaci připravený a šetrně odoperovaný pacient. Uplatnění ERAS v pooperační péči v situaci polymorbidity pacienta vyžaduje individuální přístup a větší důraz na část předoperační přípravy a provedení vlastního operačního výkonu. Operace vyvolává během procesu hojení v organismu systémovou zánětovou reakci, která je úměrná velikosti operačního traumatu. Dochází k tekutinovým přesunům mezi intravaskulárním a intersticiálním prostorem, zvýšenému proteinovému katabolismu, zvýšené náchylnosti k infekčním komplikacím a ke zvýšení rizika dekompenzace chronických onemocnění, případně vzniku akutních komplikací. Povinným obsahem předoperačního vyšetření je odhad funkční kardiopulmonální rezervy, zhodnocení nutričního rizika, aktualizace diagnostického souhrnu a optimalizace chronické medikace před operačním výkonem. Prehabilitace a nutriční příprava před plánovanou operací je ovlivněna časovou naléhavostí operace, ale i u nádorových onemocnění má krátkodobá nutriční příprava definované doporučení, jehož naplnění může vyžadovat předoperační hospitalizaci. Pro parenterální i enterální předoperační výživu jsou nejvhodnější interní pracoviště, ale některá chirurgická oddělení si v případě nutnosti provádějí přípravu sama. V pooperační péči oběhově rizikových pacientů se uplatňuje režim GDT (Goal Directed Therapy) s vyšším stupněm hemodynamického monitorování a intervence. Zvláštní pozornost je věnována pooperačním komplikacím se zvýšeným rizikem vzniku u polymorbidních pacientů. Vedle dekompenzace chronického onemocnění jsou to především poruchy srdečního rytmu (nejčastěji fibrilace síní), kardiální komplikace včetně koronární příhody, cévní mozkové příhody, akutní delirium.

Klíčová slova: ERAS, multimorbidita, polymorbidita, předoperační vyšetření, operační trauma, GDT, katabolismus, pooperační komplikace.

Perioperative care about a patient with multimorbidity

The assumption of accelerated postoperative recovery according to the ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) method is good condition of the patient prepared for surgery and gently operated on. Application of ERAS in postoperative care in the situation of patient with multimorbidity requires an individual approach and greater pre-operative preparation. During the healing process, the operation causes a systemic inflammatory reaction in the body, which is proportional to the size of the surgery trauma. There is fluid movement between the intravascular and interstitial spaces, increased protein catabolism, increased susceptibility to infectious complications and increased risk of decompensation of chronic diseases. The mandatory content of the pre-operative examination is a functional cardiopulmonary reserves assessment, nutritional risk screening, update of diagnostic summary and optimization of chronic medication before surgery. Prehabilitation and nutritional preparation before the planned operation is influenced by the time urgency of the operation, but even in the case of cancer, short-term nutritional preparation is indicated. Medical workplaces are the most suitable for parenteral and enteral pre-operative nutrition however some surgical departments perform the preparation themselves if necessary. The GDT (Goal Directed Therapy) regimen with a higher degree of hemodynamic monitoring and intervention is applied in the postoperative care of hemodynamic unstable risk patients. Next to decompensation of a chronic disease is mainly heart rhythm disorders (most often atrial fibrillation), cardiac complications including coronary event, stroke, acute delirium.

Key words: ERAS, multimorbidity, preoperative examination, surgery trauma, GDT, catabolism, postoperative complications.

Zvýšené riziko pooperačních komplikací u polymorbidních pacientů, kteří podstoupí velkou operaci, je obecně známé (1). Literární údaje ale ukazují těsnější souvislost s pooperačními komplikacemi při současné přítomnosti frailty syndromu, který se vyskytuje spolu s multimorbiditou zhruba v 20 % (2, 3). Polymorbidita tedy nepřináší zvýšené riziko pooperačních komplikací automaticky, důležitý je stupeň křehkosti organismu, který lépe vyjadřuje celkovou funkční rezervu k zvládnutí operačního traumatu. Moderní perioperační péče zdůrazňuje použití konceptu urychlené pooperační rekonvalescence – ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) (4). Ten se plně prosazuje u standardních operačních výkonů prováděných na pacientech bez zvýšeného individuálního rizika. Ale i v případě komorbidit se zásady ERAS s výhodou uplatňují i u chronicky nemocných pacientů s potřebou individuální modifikace podle přítomných chronických onemocnění. Výsledný úspěch operačního zákroku závisí na kvalitním předoperačním vyšetření, odpovědné volbě operačního výkonu, předoperační přípravě, vedení anestezie, vlastním provedení operačního výkonu a individualizované pooperační péči. Znalost patofyziologie operačního traumatu je důležitá pro všechny zainteresované zdravotnické obory od praktických lékařů, přes různé klinické obory až po následnou a rehabilitační péči.

Patofyziologie operačního traumatu

Operace je invazivní způsob léčby, který charakterizuje poranění tkání a narušení jejich celistvosti. Dochází tak jednak ke ztrátě přirozených bariér s rizikem bakteriální invaze a také k narušení buněčné stability přímým poraněním buněk či narušením cévní mikrocirkulace. Buněčné fragmenty, hematomy a nestabilní buňky s produkcí reaktivních forem kyslíku ohrožují organismus narušením přirozené homeostázy a poruchou funkce orgánů. Pooperační reakci organismu charakterizuje imunitní úklidová a obranná reakce. Lokální složka hojení spočívá v úklidu poraněného terénu operačního pole a přes vytvoření jizvy k obnovení funkčního stavu. Systémovou složkou je zánětová reakce – SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) spouštěná hormonální a mediátorovou aktivitou (dominantně TNF- α , interleukin-6) s projevy hemodynamickými, metabolickými a imunitními. Míra systémové reakce závisí na velikosti operačního traumatu a individuální reaktivitě organismu.

Oběhová složka operačního traumatu spočívá ve vazodilataci a zvýšené kapilární propustnosti. Ke zvýšenému přesunu tekutiny z intravaskulárního do intersticiálního prostoru dochází dominantně v místě operačního traumatu, ale silná imunitní reakce působí zvýšení kapilární propustnosti v celém organismu (5). Do mezibuněčného prostoru je transportováno více kyslíku a živin, humorálních látek a imunitních buněk, které se účastní úklidové reakce. Vlivem otoku stoupá intersticiální tlak a více tekutiny je filtrováno do systému lymfatické drenáže, kde v uzlinách dochází k aktivní fagocytóze transportovaných tkáňových fragmentů a dalšímu přenosu informací v regulaci systémové imunitní reakce. Pooperační riziko hypovolemie a hypotenze z důvodu vazodilatace a tekutinového přesunu bývá v prvních 24 hodinách po operaci. Následný návrat tekutiny do oběhu hrozí projevy srdečního selhávání u osob s nedostatečnou kardiální rezervou. Tekutinové přesuny a zvýšený obrat tekutin v perioperačním období jsou též spojeny s rizikem

minerálových dysbalancí. Nejčastější jsou hypokalemie, hypomagnezemie a hypofosfatemie (6).

Metabolická složka operačního traumatu spočívá ve zvýšení klidového energetického výdeje a v proteinovém katabolismu. Metabolická reakce je navozena mediátorovou aktivitou systémové zánětové reakce (především IL-6, TNF- α) a hormonální stresovou aktivitou (kortizol, katecholaminy). Ze svalů jsou uvolňovány aminokyseliny, v játrech probíhá zvýšená glukoneogeneze a mastné kyseliny jsou mobilizovány z tukové tkáně. Vlivem inzulinorezistence navozené mediátorovou aktivitou v periferních tkáních jsou mobilizované substráty především v podobě glukózy spotřebovány bílými krvinkami a granulační tkání. Intenzita katabolické reakce je dána velikostí operačního traumatu, reaktivitou organismu a velikostí energetických zásob v těle. Na sklonu k hyperglykemii v pooperačním období se podílí inzulinorezistence i zvýšená glukoneogeneze. ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) v doporučení pro optimální pooperační glykemii bere v úvahu prospěšnost mírné hyperglykemie, rizika patologické hyperglykemie i rizika při navozování normoglykemie a stanovila horní hranici tolerované hladiny glukózy v časném pooperačním období na 10 mmol/l (7, 8, 9). Proteinový katabolismus po velkém operačním výkonu je největší v prvním týdnu po operaci se ztrátami okolo 12–20 g N/den a sníženou proteosyntézou ve svalectech (10). Dále ale přetrvává řádově po dobu týdnů mírně zvýšená proteolýza, která ve spojení s pooperačním nechutenstvím a tělesnou imobilizací může vést k fatální ztrátě proteinové hmoty během několika týdnů či měsíců po operaci.

Předoperační vyšetření

Pečlivé zhodnocení zdravotního stavu, míry operačního rizika, optimalizace kompenzace chronických nemocí a posílení individuálně dosažitelné funkční rezervy organismu před operací jsou důležitými předpoklady následného úspěchu chirurgické léčby. Organizace interního předoperačního vyšetření je definována ve Věstníku ministerstva zdravotnictví České republiky z roku 2018. Hlavním obsahem věstníku je stanovení povinného vyšetření před plánovanou operací, stanovení individuálního rizika a rozdělení odpovědnosti mezi základní zúčastněné obory praktického lékařství, interny, anesteziologie a příslušného operačního oboru. Kompetence odborností v interním předoperačním vyšetření jsou rozděleny podle omezující komorbidit a velikosti plánovaného operačního výkonu. Znalost příslušného věstníku je pro praxi předoperačního vyšetření nezbytná (11).

Obecným povinným obsahem předoperačního vyšetření je stanovení funkční kardiopulmonální rezervy a zhodnocení nutričního stavu ve smyslu metabolické rezervy organismu. Rizikovým faktorem pro zvládnutí velké operace je snížená kardiopulmonální a metabolická rezerva vyjádřená v metabolických ekvivalentech (MET) pod 4 MET. Rezervu 4–4,5 MET mají pacienti, kteří jsou schopni rychlejší chůze, práce na zahradě, stoupaní do schodů dvou pater, rekreačního plavání (12). Stárnutí organismu spolu s přidruženými nemocemi snižuje funkční kardiopulmonální rezervu a ve věku 80 až 85 let se běžný Středoevropan dostává pod hranici 4–4,5 MET, přičemž pravidelnou

fyzickou aktivitou lze pokles úbytku MET zpomalit. Nutričně rizikový chirurgický pacient je charakterizován nízkou tělesnou hmotností BMI pod 18,5 (Body Mass Index) nebo nechtěným poklesem hmotnosti v posledních 3 až 6 měsících (o 5 a 10 %), případně jen ztrátou kalorického příjmu v posledním týdnu před operací, kdy již dojde ke snížení metabolické aktivity adaptací na hladovění (13). Z pohledu nutričního stavu je samostatným rizikovým faktorem pro pooperační komplikace sarkopenie. V rámci komplexního geriatrického vyšetření nízké skóre v Barthelově testu základních všedních činností (ADL), sama multimorbidita a polypragmatie (≥ 5 léků/den) jsou spojeny s vysokým rizikem závažných pooperačních komplikací (14). Závěr interního předoperačního vyšetření má obsahovat aktualizovaný diagnostický souhrn včetně zhodnocení rizika přítomné komorbidity. Zhodnocení užívané medikace se provádí i s možností přechodného vysazení zbytné medikace v perioperačním období. Povinnou součástí závěru je zhodnocení kardiopulmonální rezervy s případným odhadem počtu MET, posouzení nutričního stavu a vyjádření se k případné předoperační přípravě. Zvláštní pozornost je věnována anémii a její léčbě. Není vzácností v rámci předoperačního vyšetření odhalení hypotyreózy u chronicky nemocných pacientů, pokud je na její možnost aktivně pomýšleno.

Předoperační příprava se zaměřením na pacienta s multimorbiditou

Prvním krokem předoperační přípravy je důležité seznámení pacienta (a v případě multimorbidit i vhodného rodinného příslušníka na základě souhlasu pacienta) s plánovaným operačním výkonem. Je třeba vzít v úvahu, že v případě multimorbidit nemusí být standardní operace optimálním řešením, a je třeba brát v úvahu životní postoj, preference pacienta a míru přijatelného rizika. To má význam nejen pro volbu operačního výkonu, ale i pro pooperační rozhodování v případě závažných komplikací. Adekvátní poučení pacienta a vysvětlení operačního postupu i pooperační péče zvyšuje důvěru pacienta ke zdravotnickému týmu a snižuje míru stresu. Komplex perioperační přípravy a péče je součástí strategie urychlené pooperační rekonvalescence – ERAS.

Prehabilitace znamená komplex předoperačních opatření k optimalizaci kondice pacienta k operačnímu výkonu. Míra přípravy závisí na individuálních možnostech a času před operačním výkonem. Hlavní součástí přípravy jsou výživa, rehabilitace a prevence úzkosti – mírnění stresu.

Na základě stanovení nutričního rizika je indikována nutriční příprava. V případě odložitelných výkonů u malnutričních pacientů má smysl aplikovat nutriční podporu enterální, případně parenterální po dobu zlepšování nutričního stavu v délce 4 až 8 týdnů. V případě onkologických onemocnění je indikována nutriční podpora v délce 7–14 dnů před operací. Ke zlepšení nutričního stavu za tuto dobu viditelně nedochází, ale normalizuje se metabolická aktivita organismu, jsou doplněny deplece minerálů, vitaminů a stopových prvků. V případě rozvoje refeeding syndromu po zahájení nutriční podpory je výhodné absolvovat tuto situaci ještě před operací než po operaci v kombinaci s reakcí na operační trauma. V případě sideropenie je perorální substi-

tuce železa pomalá a většinou neúčinná, je nutné korigovat depleci železa opakovanou parenterální aplikací.

Diskutovanou přípravou je několikadenní podávání imunonutričního sippingu před velkým operačním výkonem. Jde o preparáty obohacené o omega-3 mastné kyseliny, nukleotidy a arginin. V současné době je příznivý efekt na zkrácení pooperační hospitalizace, snížení rizika infekčních pooperačních komplikací a úspora pooperační ztráty proteinové hmoty přisuzována navýšenému příjmu omega-3 mastných kyselin v dávce okolo 2–5 g/den. S ohledem na sarkopenii je v současné době upřednostňována obecně nutriční příprava s vyšším obsahem proteinů 1,5–2 g/kg/den.

Bezprostředně před operací je perorální příjem solidní stravy zastavován 6 hodin před operací a příjem tekutin 2 hodiny před operací u osob, u kterých nepředpokládáme poruchu vyprazdňování žaludku. S ohledem na multimorbiditu a převážně zvýšený věk těchto pacientů je vhodné večer před operací podávat lehce stravitelnou stravu. Smažená jídla, tuk a maso vyprazdňování žaludku zpomalují.

Předoperační pohybový trénink vede ke zlepšení kardiopulmonální funkční rezervy (navýšení maximální spotřeby kyslíku, aerobního prahu), zvyšuje proteosyntézu i mitochondriální aktivitu. Spolu s nutriční podporou je pohybový režim základem pro obecnou předoperační přípravu. Ordinance pohybového režimu je individuální podle možnosti konkrétního pacienta. Obecně lze doporučit stejně jako v běžné populaci 150 minut týdně aerobní aktivity rozdělené do 30 až 45minutových aktivit ob den ve střední intenzitě 50–75 % maximální tepové frekvence pro daný věk. Aerobní aktivita může být prováděna v pacientem zvolené aktivitě (chůze, práce na zahradě, plavání, jízda na kole, chůze do schodů). Dvakrát týdně by mělo být zařazeno odporové posilovací cvičení pro všechny svalové skupiny, po kterém by měl být zajištěn příjem proteinového jídla s 30 g bílkovin (14). Reálně se přizpůsobuje doporučení individuálním možnostem pacienta, ale je třeba zdůraznit, že multimodální prehabilitace zlepšuje výsledek operace zejména u rizikových pacientů s multimorbiditou, frailty syndromem či sarkopenií (15, 16). U imobilních pacientů je doporučeno třeba jen desetiminutové denní cvičení. Většina nemocných s multimorbiditou je schopna pravidelného půlhodinového až hodinového chodeckého tréninku v individuální intenzitě ob den, který při zátěži zvýší srdeční frekvenci a přináší subjektivní pocit prodělané námahy.

Psychologické postupy (klidové relaxace, meditace či modlitby, prvky jógy a příjemné zážitky) napomáhají ve zvládnutí deprese a anxiety, které jsou v předoperačním období zejména u nádorových pacientů časté a je třeba je upravovat.

Předoperační vynechání kouření a minimalizace příjmu alkoholu před operací je doporučeno v minimálním intervalu čtyř týdnů.

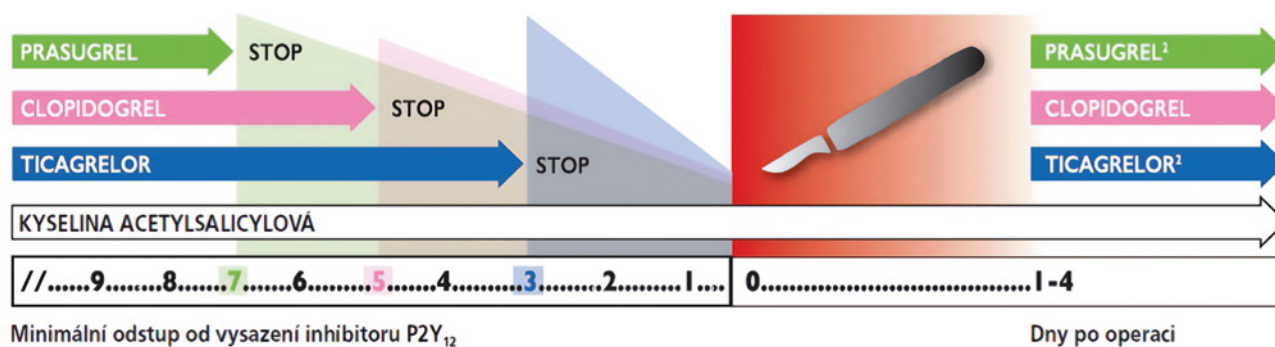
Předoperační optimalizace chronické medikace

U multimorbidních pacientů je důležitá předoperační optimalizace kompenzace chronických onemocnění nejčastěji optimalizací chronické medikace. Nově bezprostředně před operací by neměly být nasazovány betablokátory. Naopak dlouhodobě nastavená a tolerovaná léčba betablokátory nemá být vysazována. U pacientů se sklonem k pomalé srdeční akci pod 60/min má smysl zvážit v den operace podat sníženou

Tab. 1. Vysazování antikoagulační léčby před plánovanou operací. Upraveno dle (33)

	Operace s vysokým rizikem krvácení	Operace s nízkým rizikem krvácení
Vysoké riziko tromboembolie		
Warfarin	Převedení na terapeutické dávkování nízkomolekulárního heparinu: 6 dnů před operací ukončit, pokračovat v nízkomolekulárním heparinu v terapeutické dávce, vynechat v den operace na 24 hodin	
NOAC	Poslední dávka 3 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 2–3 dny po operaci	Poslední dávka 2 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 24 hodin po operaci
Střední riziko tromboembolie		
Warfarin	Přechodné vysazení warfarinu 6 dnů před operací se zvážením úplného přerušení antikoagulační léčby, opětovné nasazení 24 hodin po operaci	
NOAC	Poslední dávka 3 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 2–3 dny po operaci	Poslední dávka 2 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 24 hodin po operaci
Nízké riziko tromboembolie		
Warfarin	Přechodné vysazení warfarinu 6 dnů před operací s úplným přerušením antikoagulační léčby, opětovné nasazení 24 hodin po operaci	
NOAC	Poslední dávka 3 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 2–3 dny po operaci	Poslední dávka 2 dny před operací (bez renální insuficience), vrácení medikace 24 hodin po operaci

V situaci snížených renálních funkcí – clearance kreatininu < 0,8 ml/s je při léčbě dabigatranem lék vysazován ještě o jeden den dříve.

Schéma 1. Minimální doba pro vysazení a opětovné nasazení DAPT při elektivním chirurgickém zákroku. OAC – perorální antikoagulační léčba. Převzato z (16)

▲ Očekávaná průměrná doba do obnovy funkce trombocytů

¹ Rozhodnutí vysadit kyselinu acetylsalicylovou by mělo být přijímáno ryze individuálně, v závislosti na chirurgickém riziku krvácení.

² U pacientů nevyžadujících OAC.

©ESC 2017

dávku chronicky užívaného betablokátoru. Riziko perioperační ischemické mozkové příhody je při současné léčbě betablokátoru zvýšené a souvisí s perioperačním poklesem krevního tlaku.

Alespoň tři dny před velkou operací je vysazován metformin. Léčba statiny není kolem operace vysazována. Důvodem je pleiotropní účinek statinů na stabilitu endotelu. Warfarinizovaní pacienti se převádějí před operací na terapeutické podávání nízkomolekulárního heparinu. U pacientů s antikoagulační léčbou nové generace NOAC je doporučeno jen krátkodobé přerušení léčby bez přemostující terapie nízkomolekulárním heparinem podle konkrétních doporučení k příslušnému léku – tabulka 1.

Předoperační vysazování antiagregační terapie není paušální. Vždy je třeba zvážovat riziko pooperačního krvácení spolu s rizikem trombózy. U duální antiagregace by neměl být odložitelný výkon proveden méně než za měsíc po vaskulární intervenci s nasazením duální antiagregace, lépe po 6 měsících. Modifikace duální agregace se provádí většinou 5 dnů před operací a navrací se po 24–48 hodinách po operačním výkonu. Trvale bez přerušení je podáván preparát ASA.

V situaci monoterapie ASA platí, že u pacientů s implantovanými stenty by terapie neměla být přerušována. Strategie modifikace antiagregační terapie kolem operačního výkonu je přísně individuální a u rizikových pacientů se provádí vždy ve spolupráci s příslušným odborníkem, který antiagregační léčbu ordinoval. Příklad vysazení ukazuje tabulka 1 (17). Přehled nejčastěji upravované medikace z důvodu operačního výkonu je v tabulce 2 (18).

Kardiální rizika u nekardiálních operací

Riziko srdečního infarktu a úmrtí z kardiální příčiny v důsledku operace je dáno individuálním stavem operovaného organismu v závislosti na typu operačního výkonu a dalšími známými vyvolávajícími faktory jsou změny tělesné teploty během operace, výkyvy krevního tlaku, ztráta krve a tekutinové přesuny v organismu v pooperačním období. U velkých operací je popisováno obecné kardiální riziko přesahující 5 % (18).

Problematika myokardiálních ischemických příhod po nekardiálních operacích je složitá vzhledem k asymptomatickému průběhu léze, která

Tab. 2. Perioperační úprava kardiiovaskulární medikace. Převzato z (17)

Úprava kardiiovaskulární medikace v souvislosti s operací	
Betablokatory	<ul style="list-style-type: none"> ■ nevysazovat dlouhodobě nastavenou a tolerovanou medikaci ■ nenasazovat nově před operací, vyjma potřeby regulovat srdeční frekvenci
ACE inhibitory/AT II	<ul style="list-style-type: none"> ■ zvažte přerušeni léčby při léčbě hypertenze 12 až 24 hodin před operací, při léčbě srdečního selhávání malou dávkou léčbu ponechat ■ vrácení terapie po 24 hodinách od operace podle stability renálních funkcí a krevního tlaku
Blokátory kalciového kanálu	<ul style="list-style-type: none"> ■ nenasazovat nově nifedipin nebo amlodipin, ponechat medikaci při vazoaktivní angině pectoris ■ nevysazovat diltiazem nebo verapamil podávaný při regulaci srdeční akce při intoleranci betablokátoru
Alfa 2 agonisté	<ul style="list-style-type: none"> ■ nenasazovat nově týden před operací ■ pokračovat v terapii u dlouhodobě nasazeného léku k vyloučení syndromu z vysazení
Diuretika	<ul style="list-style-type: none"> ■ nepodávat v den operace ■ vrácení medikace v pooperačním období podle stavu hydratace, krevního tlaku, renálních funkcí a mineralogramu, který je nutno kontrolovat spolu s kreatininovou clearance ■ časné obnovení medikace po operaci u osob s chronickou léčbou dlouhodobě působících diuretik
P2Y12 inhibitory	<ul style="list-style-type: none"> ■ tuto antiagregační léčbu vysazovat 3–7 dnů před operací, vyjma situace, že jde o podávání antiagregační léčby izolované tímto preparátem u nemocných po srdečním infarktu nebo provedeném aortokoronárním bypassu v posledním roce, nebo angioplastice v posledních 3 měsících ■ není potřeba vysazovat před malými operacemi, extrakcí zubu, operací katarakty ■ vrácení medikace v pooperačním období podle individuálního rizika krvácení
Aspirin	<ul style="list-style-type: none"> ■ vysazení 3–7 dnů před operací vyjma prodělaného srdečního infarktu či provedení aortokoronárního bypassu v posledním roce, nebo u pacientů po provedené perkutánní tepenné intervenci ■ nevysazovat aspirin v souvislosti s operací u pacientů s prodělaným srdečním infarktem či provedením aortokoronárního bypassu v posledním roce a též ponechat léčbu u pacientů s prodělanou perkutánní tepennou intervencí, jestliže je riziko pooperačního krvácení přijatelné ■ vrácení medikace pooperačně podle únosnosti rizika krvácení
Nesteroidní antirevmatika	<ul style="list-style-type: none"> ■ vysazovat 24 až 48 hodin před operací: ibuprofen, diclofenac, ketorolak ■ vysadit 96 hodin před operací: naproxen, meloxicam ■ možno vrátit pooperačně podle zvážení rizika pooperačního krvácení ■ není třeba v souvislosti s operací vysazovat celecoxib

byla zachycena podrobnějším laboratorním monitorováním troponinu T. U pacientů starších 45 let byly laboratorní známky myokardiální léze zjištěny u 8 % operantů v prvních 72 hodinách po nekardiální operaci. Pouze v 35 % těchto příhod byla změna zachycena na EKG. Klinický význam tiché ischemie myokardu spočívá v riziku 30denní letality 9,8 % proti 1,1 % u pacientů bez myokardiální léze (19). U všech pacientů ve věku ≥ 65 a u pacientů ve věku ≥ 45 let s anamnézou ischemické choroby srdeční či vysokého individuálního rizika je nově doporučeno vyšetření natriuretického peptidu předoperačně a v případě zvýšení NT-pro-BNP > 300 mg/l monitorování troponinu T 72 hodin po operaci a provedení pooperačního EKG (17). Při naplnění definice srdečního infarktu je následně postupováno podle platných doporučení odborné společnosti. V roce 2022 byla publikována nová doporučení Evropské kardiologické společnosti (20), která doporučují použití biomarkerů kardiální ischemie a srdeční zátěže u rizikových osob pro kardiální komplikace v důsledku nekardiální operace (hs-cTn I/T, NTpro-BNP/BNP). Vysoce senzitivní srdeční troponin I nebo T kvantifikuje myokardiální poškození a NTpro-BNP nebo BNP kvantifikují hemodynamickou zátěž levé komory. Velmi nízké hodnoty troponinů mají velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu k vyloučení myokardiální ischemie. Na druhou stranu pozitivní hodnoty mají t.č. výpovědní hodnotu menší. Monitorování kardiálních biomarkerů bylo diskutováno již v doporučení z roku 2014 (12), (v české verzi z roku 2014 je tento postup zmiňován v kategorii zvážení (21)).

Podrobnější neinvazivní a invazivní předoperační vyšetření kardiiovaskulární soustavy je popsáno v platném evropském doporučení (20) poměrně složitě a je nutno s tímto materiálem pracovat při podezření na

riziko pooperačních kardiálních komplikací. Vždy se týká velké, případně střední operace spolu s klinickou symptomatologií nebo přítomností jednoho či více klinických rizikových faktorů: ischemická choroba srdeční (angina pectoris, infarkt myokardu v anamnéze), srdeční selhání, nemocný po cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace, porucha renálních funkcí (koncentrace kreatininu v séru > 170 $\mu\text{mol/l}$, kreatinová clearance < 60 ml/min/1,73 m²), diabetes mellitus na inzulinu. Echokardiografické vyšetření je základem pro zhodnocení srdeční funkce a závažnosti chlopenních vad. Dobutaminová echokardiografie doplňuje informaci o koronární situaci u rizikových imobilních pacientů s < 4 MET funkční rezervy. Předoperační koronarografie je doporučována ve stejných situacích jako bez plánované operace, a navíc u pacientů s anginou pectoris na farmakologické léčbě při změně námahové bolesti před plánovanou neurgentní operací. V kategorii zvážit provedení koronarografie je situace stabilních kardiologických pacientů, kteří podstoupí elektivní karotickou endarterektomií. Obdobně lze indikovat i UZ vyšetření karotid a vertebrálních arterií před plánovanou velkou operací u pacientů s přítomností cévních sklerotických onemocnění či přítomnosti klinických rizikových faktorů.

Perioperační a pooperační péče o pacienty s multimorbiditou

Moderní doporučení komplexní perioperační péče je označováno jako ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Jde o komplex doporučených postupů, jejichž cílem je zlepšení bezpečnosti a efektivity chirurgické péče. Pro řadu operací jsou vypracovány samostatné postupy dostupné na www.erassociety.org.

Hlavními principy ERAS jsou kvalitní předoperační příprava, minimálně invazivní operace s udržení oběhové stability a stability vnitřního prostředí. To umožňuje redukcí pooperačních intervencí, časnou mobilizaci z lůžka a obnovení perorálního příjmu jídla včetně zkrácení doby hospitalizace. Zjednodušeně lze říci, že hlavním principem ERAS je operace pacienta v tak dobré kondici a tak šetrným způsobem, že v pooperačním období nemá velký přesun tekutin, protražovanou nevolnost, nemá silnou bolest, brzy začne jíst a chodit, nepotřebuje pojistné drény, infuzní léčbu, umělou výživu a může být brzy propuštěn domů. Z velké části jsou jednotlivé body ERAS postupů důležité i pro multimorbidní pacienty s tím rozdílem, že jejich individuální riziko pooperačních komplikací je vyšší a pečlivějším způsobem musíme monitorovat jejich pooperační rekonvalescenci.

U multimorbidních pacientů je kladen vyšší důraz na oběhovou perioperační stabilitu. Znamená to udržení dostatečné tkáňové perfuze přiměřeným příjmem tekutin případně s inotropní a vazoaktivní podporou podle monitorovaných parametrů. Tuto strategii v sobě nese koncept GDT (Goal Directed Therapy). Perioperační a pooperační hemodynamické monitorování je možné provádět méně invazivním způsobem monitorováním srdečního výdeje s použitím echokardiografie, monitorováním variace pulzové vlny či termodiluční metody s variací kalibrace chloridem lithia (PICCO, LIDCO), monitorování saturace centrální žilní krve atd.

Tekutinová perioperační léčba respektuje patofyziologickou situaci organismu s přesunem tekutin a jejich následnou mobilizací tak, aby na jedné straně nedocházelo k hypoperfuzi periferních tkání s deficitem kyslíku a s hypotenzí, a na druhé straně aby mobilizovaná dříve sekvestrovaná tekutina byla včas vyloučena navýšením diurézy bez známek srdečního selhávání. Přitom je nutné udržet stabilitu elektrolytového hospodářství a korigovat hyperglykémii s cílem pod 10 mmol/l. Terapeutické postupy hemodynamické optimalizace pracují většinou s monitorovanými bolusy intravenózních infuzí krystaloidů. Cílem je ověřit situaci volumu odpovědi a vyvarovat se zbytečného podávání vazokonstrikčních léků v situaci hypovolemie s rizikem tkáňové hypoperfuze.

Od prvních prací strategie GDT, které pracovaly s dosažením supranormálních parametrů srdečního výdeje a dodávky kyslíku, dospěla metoda cílené terapie ke kontrolovanému individuálnímu podávání minimálně nutných tekutin i katecholaminů, čímž se stala součástí pooperační péče v systému ERAS. V současné době aplikace metody GDT s hemodynamickým per a pooperačním monitorováním paradoxně snižuje celkový objem tekutin nutných k oběhové stabilitě (22). Obecně platí jak u podávání vazokonstrikčních léků, tak u tekutinové léčby podávat jen nezbytné dávky k udržení středního arteriálního tlaku nad 65 mm Hg a pooperační diurézy 0,5–1 ml/kg hmotnosti za hodinu. U multimorbidních pacientů je optimální hodnota krevního tlaku individuální, snahou je zamezit výkyvům krevního tlaku přes 10 % od obvyklé hodnoty pacienta, případně korigovat arteriální hypertenzi pod 180/110 mm Hg. U pacientů s kardiostimulátorem je výhodné před velkou operací nebo bezprostředně pooperačně zvážit zvýšení nastavené frekvence kardiostimulátoru o 10 až 15 tepů za minutu.

Pooperační fibrilace síní

Výskyt pooperační nově vzniklé fibrilace síní je popisován u 3 % pacientů s nekardiální operací a jde o nejčastější poruchu srdečního rytmu v pooperačním období. Fibrilace síní vzniká častěji u pacientů po břišních, hrudních a cévních operacích. Většinou k poruše srdečního rytmu dochází do čtvrtého pooperačního dne, nejčastěji první den po operaci. Častější výskyt je spojen s hypokalemií, hypo- i hypervolemií. Po úpravě vnitřního prostředí dochází ke spontánní verzi na sinusový rytmus. Při rychlé odpovědi komor a hemodynamické nestabilitě je účinné podávání amiodaronu, případně do 48 hodin po vzniku fibrilace síní je možné provést elektrickou kardioverzi. Při časném obnovení sinusového rytmu je přechodně nasazená léčba amiodaronem ukončena.

U pacientů s opakovanou fibrilací síní a tam, kde fibrilace síní pooperačně trvala více než 48 hodin, je doporučena antikoagulační léčba po dobu 30 dnů s provedením kontrolního Holterova monitorování EKG. V případě krátkodobé epizody je preventivní podávání nízkomolekulárního heparinu indikováno podle standardní pooperační péče prevence tromboembolické nemoci. V případě chronické fibrilace síní je odpověď komor regulována pod 110 tepů za minutu u pacientů bez projevů ischemické choroby srdeční.

Pacienti, kteří prodělali pooperační ataku fibrilace síní, mají větší riziko pooperační letality, delší hospitalizaci, nákladnější pooperační péči a vyšší riziko mozkové příhody v prvním roce po prodělané operaci. Riziko recidivy pooperační epizody fibrilace síní je v prvním roce 37 % ve srovnání s pacienty bez pooperační epizody fibrilace síní, kde je udáváno v 1,5 % (23, 24).

Pooperační akutní delirium

Jedná se o akutní mozkovou pooperační dysfunkci, která má přechodné trvání a různé projevy. Dominuje dezorientace, porucha vnímání, halucinace, emoční dysregulace a poruchy spánku. Pooperačně se delirium objevuje do pátého dne, nejčastěji již první den po operaci. Delirium může mít formu hypoaktivní, při které převládá apatie, zpomalení řeči, snížení motorické aktivity. Hyperaktivní formu charakterizuje psychomotorický neklid, agitovanost, rychlá řeč, agresivita a halucinace (27). Po odeznění deliria pacienti často prodělanou epizodu charakterizují jako živé sny, často spojené s úzkostí a strachem. Rizikovými faktory pro vznik pooperačního deliria jsou

Tab. 3. Rizikové faktory pooperačního deliria (upraveno podle 27)

Předoperační faktory	Pokročilý věk Komorbidita a multimorbidita (cerebrovaskulární – mozková příhoda, kardiovaskulární, periferní vaskulární, cukrovka, anémie, Parkinsonova choroba, deprese, chronická bolest, anxieta, alkoholismus) Žíznění a dehydratace Hyponatremie a hypernatremie Anticholinergní léky
Peroperační faktory	Lokalizace chirurgie (abdominální, hrudní, vaskulární) Akutní operace Krevní ztráta Hypotermie
Pooperační faktory	Bolest Strach Úzkost

Tab. 4. Rizikové faktory pooperační cévní mozkové příhody (upraveno podle 32)

Věk
Předchozí cerebrovaskulární postižení
Chlopní vady
Fibrilace síní
Ischemická choroba srdeční
Akutní selhání ledvin nebo dialýza
Patentní foramen ovale
Diabetes mellitus
Arteriální hypertenze
Chronická obstrukční choroba bronchopulmonální
Chronické srdeční selhávání

již přítomné kognitivní poruchy, frailty syndrom, vysoký věk a tíže základního onemocnění.

Patofyziologie pooperačního deliria není plně objasněna. Jedním evokujícím mechanismem je zánětová reakce s účinkem cytokinů na hematoencefalickou bariéru a stresem vyvolaný účinek cytokinů a hormonů v mozku. Druhým popisovaným mechanismem je neurochemická dysbalance týkající se změn koncentrací acetylcholinu, dopaminu, glutaminu, gama-aminomáselné kyseliny a serotoninového systému v mozku. Popsána je porucha spojení mezi oblastmi metabolizujícími acetylcholin a dopamin, mezi subkortikálními oblastmi. Další funkční změny jsou popisovány v dorzolaterální prefrontální kůře a zadní cingule (26).

Pooperační delirium vzniká jako kumulativní interakce predisponujících – rizikových (Tab. 3) a precipitujících faktorů (27). Precipitujícími faktory může být protrahovaná sedace, analgezie opiáty, stresující faktory, nelaskavé, neurotické, hostilní či despotické prostředí, spánková deprivace.

Přestože je akutní delirium definované jako reverzibilní, jde o faktor signalizující horší pooperační prognózu, dochází k dlouhodobému zhoršení kognitivních funkcí, prodlužuje se pobyt na JIP i délka hospitalizace. V průběhu akutního deliria je organismus ohrožen sníženým příjmem tekutin i jídla, sebepoškozením ve stavu dezorientace a motorického neklidu.

Prevenici akutního deliria pomáhá svědomitá aplikace ERAS protokolu v perioperační péči. Tlumení strachu a úzkosti je povinnou součástí nejen v předoperačním poučení pacienta, ale i v pooperační organizaci péče, kterou pacient má vnímat jako laskavou a bezpečnou. Součástí pooperační péče je intervence šesti rizikových faktorů nefarmakologické intervence: orientace (komunikace), sluch (naslouchadlo), zrak (brýle), dodržování cyklu spánků/bdění, časná mobilizace z lůžka (minimalizace imobilizujících pomůcek), hydratace (příjem jídla a pití). Návštěvy blízkých s pomocí v orientaci, zklidnění agitovanosti a úzkosti. Aktivní přístup v aplikaci nefarmakologických preventivních a terapeutických postupů je významný a účinný v prevenci pádů, výskytu deliria, zkrácení doby jeho trvání a hospitalizace (29).

Farmakologická intervence je zaměřena na snížení agitovanosti a úzkosti. Široce je používán haloperidol, případně tiaprid. Indikovaná jsou atypická antipsychotika risperidon, olanzapin, quetiapin s nižším rizikem extrapyramidového efektu a silnějším efektem tlumení halucinací ve srovnání s haloperidolem. Benzodiazepiny prodlužují trvání deliria. Jejich podání má význam v situacích neklidu při syndromu z odnětí u alkoholiků či při abúzu

léků se sedativním účinkem. Na jednotkách intenzivní péče je používáno kontinuální podávání dexmedetomidinu a níže dávkovaného propofolu s dobrým efektem, ale dosud diskutovanou bezpečností u obou preparátů.

Pooperační cévní mozková příhoda

Riziko pooperační cévní mozkové příhody je popisováno v 0,1–2 % operačních výkonů, s narůstajícím věkem a zvýšením počtu rizikových faktorů podobně jako u koronárních komplikací riziko pooperační mozkové příhody stoupá (29). V naprosté většině jde o ischemické cévní mozkové příhody emboligenní, trombogenní a hypoperfuzní etiologie. Perioperačně vzniklá akutní mozková příhoda nebývá včas diagnostikována, čímž bývá ztracena možnost akutní intervence. Mozková příhoda významně zvyšuje riziko pooperační letality nebo trvalých následků dokonatého iktu. Výskyt méně významných nerozpoznaných ischemických perioperačních inzultů je popisován až u 8 % pacientů nekardiální chirurgie ve věku vyšším 65 let (30). Důsledkem tichých mozkových ischemií dochází ke zhoršení kognitivních funkcí podobně jako u dokonatých iktů. Výskyt pooperačních cévních mozkových příhod tedy není zanedbatelný a významně mění pooperační morbiditu i letalitu.

Rizikové faktory pro vznik pooperační cévní mozkové příhody jsou obdobné jako pro pooperační srdeční infarkt a jsou uvedeny v tabulce 5 (31). Po prodělané mozkové příhodě je zvýšené riziko vzniku nové mozkové příhody perioperačně z důvodu dosud narušené autoregulace mozkové perfuze nejvyšší v prvních třech měsících a upravuje se do 9 měsíců po prodělaném iktu (32). O preventivním UZ vyšetření magistralních tepen mozku je třeba uvažovat u rizikových pacientů podstupujících odložitelnou velkou operaci. Velký důraz je kladen na předoperační optimalizaci chronické medikace. Nově nasazená léčba betablokatory zvyšuje riziko perioperační cévní mozkové příhody. Léčba statiny je lépe dokumentovaná v prevenci kardiovaskulárních než cerebrovaskulárních onemocnění, proto doporučení ohledně statinů je formulováno jako ponechání nastavené medikace. Vzhledem k velkému zastoupení trombembolických příhod v etiologii perioperačních cerebrovaskulárních komplikací je důležité věnovat pozornost perioperačnímu vysazování antikoagulační léčby. Vždy je zvažováno riziko trombembolismu na jedné straně a riziko pooperačního krvácení na straně druhé (34). V průběhu operace a v pooperačním období je důležitým faktorem zvyšujícím riziko vzniku cévní mozkové příhody pokles krevního tlaku. Bezpečná hodnota středního arteriálního tlaku 70 mm Hg je jen orientační. U rizikových osob má význam udržovat krevní tlak bez výkyvů přesahujících 10 % obvyklé hodnoty krevního tlaku konkrétního pacienta.

Pooperační výživa a pohybová rehabilitace

Doporučení Evropské společnosti parenterální a enterální výživy – ESPEN jednoznačně označuje výživu za povinnou součást chirurgické péče (9, 13). Multimorbidní pacienti převážně spadají do kategorie nutričně rizikových pacientů. Konceptce urychlené pooperační rekonvalescence zdůrazňuje minimalizaci pooperačního hladovění s tím, že u většiny pacientů včetně operací na zažívacím traktu je možné perorální příjem zahájit časně v prvních 24 hodinách po operaci. Důvodem je minimalizace ztráty endogenního proteinu, udržení funkce střeva a jeho střevní bariéry, což zmírňuje zánětovou reakci a zrychluje pooperační rekonvalescenci.

Ve vztahu k multimorbiditě, fragilitě a pokročilému věku je ale třeba zdůraznit zvýšené riziko pooperační střevní paralýzy, zvýšeného výskytu gastroezofageálního refluxu a dysfagie, neuropatie a menší intenzity obranných reflexů. S tím souvisí zvýšené riziko regurgitace a nebezpečné aspirace. Přestože je důležité nezanedbat časné obnovení perorálního příjmu po operaci, je stejně důležité zohledňovat bezpečnost jídla v individuální situaci konkrétního pacienta (úroveň vědomí, pohybová koordinace, svalová síla, stav hydratace a stabilita vnitřního prostředí apod.) Důležitá je poloha vsedě při perorálním příjmu a pečlivé klinické sledování tolerance perorálního příjmu.

Nedostatečný perorální příjem je doplňován umělou enterální, případně parenterální cestou v indikovaných případech. Oba typy umělé výživy přispívají ke zmírnění důsledků pooperačního proteinového katabolismu, ale vždy je třeba brát v úvahu i riziko jejich vedlejších účinků. V rámci ošetrovatelské péče je třeba aplikaci umělé výživy organizovat tak, aby nebránila v důležité pohybové rehabilitaci a časné mobilizaci z lůžka. Přítomnost nazogastrické, ale i tenké enterální sondy může být nepřímým stresovým faktorem stejně jako zavedení periferní žilní katétr. Hlavním vedlejším účinkem parenterální výživy je zvýšené riziko infekčních komplikací z důvodu přítomného žilního katétru a sklonu k hyperglykemii.

Indikací k umělé nutriční podpoře v pooperačním období je přítomná malnutrice či nutriční riziko s nulovou tolerancí k pooperačnímu hladovění. Nutriční podpora je též podávána pacientům, u kterých nebude perorální

příjem možný déle než 5 dnů nebo jejich perorální příjem nedosáhne alespoň 50 % energetické potřeby po dobu 7 dnů. V těchto případech je výživa zahajována bez prodloužení, jakmile tato situace bude předpokládána, nikoliv po uplynutí oněch 5 a 7 dnů (9). Pacienti, kteří přicházejí k operaci bez nutričního rizika a předpokládáme obnovení plného perorálního příjmu do pěti až sedmi dnů žádného nebo částečného příjmu jídla, umělou výživu nepotřebují a byli by zbytečně zatíženi rizikem jejich vedlejších účinků.

Závěr

Pacientů s multimorbiditou v chirurgické péči přibývá na základě stárnutí populace. Sama multimorbidita není rozhodujícím faktorem pro zvýšené riziko pooperačních komplikací, o kterém více rozhoduje často současně přítomná sarkopenie a frailty syndrom. Operační trauma obecně představuje zátěž pro oběhovou soustavu a v metabolické reakci vede ke ztrátám proteinové hmoty organismu se všemi důsledky v riziku pooperačních komplikací konkrétního často chronicky nemocného pacienta. V současné době je kladen velký důraz na předoperační přípravu k plánované operaci. Moderní perioperační péči představuje komplex systému ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), jehož součástí se stalo i hemodynamické monitorování GDT (Goal Directed Therapy) u rizikových pacientů. Funkční komplex péče umožňuje zrychlení pooperační rekonvalescence a zkrácení pooperační hospitalizace. Nutriční péče je povinnou součástí chirurgické léčby.

LITERATURA

1. Ihemelandu C, Zheng C, Hall E, et al. Multimorbidity and access to major cancer surgery at high-volume hospitals in a regionalized era. *Am J Surg.* 2016;211(4):697-702. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.09.017.
2. Ko FC. Preoperative Frailty Evaluation: A Promising Risk-stratification Tool in Older Adults Undergoing General Surgery. *Clin Ther.* 2019;41(3):387-399. doi:10.1016/j.clinthera.2019.01.014.
3. Au Yong PSA, Sim EYL, Ho CYX, et al. Association of Multimorbidity With Frailty in Older Adults for Elective Non-Cardiac Surgery. *Cureus.* 2021;13(5):e15033. Published 2021 May 14. doi:10.7759/cureus.15033.
4. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *Journal of the American Medical Association.* 2017;318(2):292-8.
5. Rosenthal MH. Intraoperative fluid management--what and how much?. *Chest.* 1999;115(5 Suppl):106S-112S. doi:10.1378/chest.115.suppl_2.106s.
6. Ebrahim M, Larsen PB, Hannani D, Liest S, Jørgensen LN, Jørgensen HL. Preoperative risk factors including serum levels of potassium, sodium, and creatinine for early mortality after open abdominal surgery: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2021;21(1):62. Published 2021 Jan 26. doi:10.1186/s12893-021-01070-0.
7. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-1367. doi:10.1056/NEJMoa011300.
8. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1738-1748. doi:10.1007/s00134-009-1585-2
9. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4745-4761. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.031.
10. Jaconelli M, Greenhaff PL, Atherton PJ, Lobo DN, Brook MS. The effects of elective abdominal surgery on protein turnover: A meta-analysis of stable isotope techniques to investigate postoperative catabolism. *Clin Nutr.* 2022;41(3):709-722. doi:10.1016/j.clnu.2022.01.023
11. Doporučení postup interního předoperačního vyšetření před elektivními operačními výkony. *Věstník ministerstva zdravotnictví České republiky* 2018; částka 1:35–49. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik--c1/2018_14762_3810_11.html [cit 2019 Jan 14].
12. Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
13. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.013.
14. Xue D-d, Cheng Y, Wu M, Zhang Y. Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging* 2018;13:723-736.
15. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia* 2019;74:20-26.
16. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267(1):50-56. doi:10.1097/SLA.0000000000002293.
17. Mořovská Z, et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2017;59: e592-e612, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301728>.
18. Ganesh R, Kebede E, Mueller M, Gilman E, Mauck KF. Perioperative Cardiac Risk Reduction in Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(8):2260-2276. doi:10.1016/j.mayocp.2021.03.014
19. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120(3):564-578.
20. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), *European Heart Journal*, 2022; ehac270, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
21. Skalická H, et al., Summary of the 2014 ESC Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2015;57:e190–e213, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865015000193>.
22. Weinberg L, Mackley L, Ho A, et al. Impact of a goal directed fluid therapy algorithm on postoperative morbidity in patients undergoing open right hepatectomy: a single centre retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):135. Published 2019 Jul 31. doi:10.1186/s12871-019-0803-x.

Další literatura u autora
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Multimorbidita při nefrotickém syndromu

Vladimír Teplan^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

²Subkatedra nefrologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován velkou proteinurií (nad 3,5 g/24 h), hypalbuminemií, generalizovanými otoky, hyperlipidemií a poruchami koagulace. Vedle primárních glomerulonefritid se vyskytuje u sekundárních glomerulopatií při diabetu, amyloidóze, systémových zánětlivých chorobách, onkologických onemocněních, u poškození léky a drogami, při alergiích, závažných infekcích a u dětí jsou i formy vrozené. Nejčastější příčinou NS v dospělosti je diabetes mellitus (DM). V současnosti je DM příčinou 40 % selhání ledvin u nemocných na dialýze. Z hlediska prevence je proto věnována velká pozornost gliflozinům (SGLT2 inhibitory), které mají prokazatelně nefroprotektivní účinky. Glifloziny vedou k navození glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, zatímco efekty vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, primární a sekundární glomerulopatie, diabetes, glifloziny.

Multimorbidity in nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome (NS) is characterized by high proteinuria (over 3,5g/24 hrs), hypalbuminaemia, general edemas and hypercoagulation. Beside of primary glomerulonephritides this is found in secondary glomerulopathies eg. diabetes, systemic inflammatory diseases, oncology, damage by drugs and poisoning, by allergy, serious infections and in children from hereditary reasons. The most frequent reason for NS in adults patients is diabetes and diabetes with nephropathy represents almost 40% of dialysed patients. From this point of view, there is great interest focusing on gliflozins (SGLT2 inhibitors) with positive nephroprotective effect. It leads to increasing of glycosuria with concomitant natriuresis and osmotic diuresis. The effect is proportional to glomerular filtration, but the effect on natriuresis stay in all stages of renal insufficiency.

Key words: nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulopathies, diabetes, gliflozins.

Úvod

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován komplexem metabolických a dalších nasedajících poruch následujících po závažném a prolongovaném zvýšení propustnosti glomerulární membrány, jakož i porušené tubulární resorpci pro bílkovinu. Hlavními rysy jsou: proteinurie (větší než 2 g/m²/den, tj. nad 3,5 g/den), následná hypoalbuminemie (pod 30 g/l), generalizované otoky, hyperlipidemie a poruchy koagulace spojené s rizikem trombóz velkých žil. Etiologicky je spojen s řadou onemocnění a vede často k dalším orgánovým poškozením. Jedná se o syndrom, proto je třeba vždy pátrat po základním patologickém procesu, který renální poškození vyvolá. Může se jednat jak o primární renální patologii, tak o postižení sekundární při metabolických či hema-

toonkologických onemocněních. Může být též spojen s toxoalergickou reakcí organismu či poškozením polékovým (1).

NS se může objevit v každém věku. V mladém věku je častěji spojen s primárním renálním onemocněním typu glomerulonefritidy (GN), u vyšších věkových kategorií s diabetickou nefropatií nebo hematotoonkologickým onemocněním. U dětí je nejčastější ve věku 1,5–4 roky. V mladším věku je predilekce v postižení chlapců, která však s postupujícím věkem mizí (2, 3).

Léčebný postup závisí na základní příčině (léčba GN imunosupresivy a kortikoidy, kompenzace diabetu, chemoterapie u onkologického onemocnění, léčba infekčních onemocnění, změna léčby, ukončení užívání drog ap.). Vždy však musíme současně ovlivňovat přidružené po-

ruchy, jako jsou klinicky otoky (diuretika, dietní opatření, úprava hladiny albuminu ap.), hyperlipidemie (statiny i fibráty) a hyperkoagulace (anti-koagulancia a antiagregancia). Pravidelnou součástí je i léčba přítomné hypertenze s její plnou kompenzací k hodnotám 125/80 mm Hg (4).

Etiologie a klasifikace nefrotického syndromu

Jak je uvedeno v tabulce 1, NS může vzniknout primárně v rámci glomerulárního onemocnění (GN minimálních změn – MCD, imunokomplexové GN, fokálně segmentální GN, membranózní či membranoproliferativní GN, mezangioproliferativní GN vč. IgA nefropatie Berger i výjimečně rychle proliferující GN), či sekundárně ve spojení s řadou chorob, jako jsou např. diabetes mellitus, nádorová onemocnění, kolagenózy a vaskulitidy, lupus erythematodes, amyloidóza, infekce (malárie, hepatitida, HIV) i užíváním některých léků a drog (5). Může být spojen i s hereditárním onemocněním, jako je Alportův syndrom (porucha syntézy alfa-řetězců kole genu IV bazální membrány glomerulů) či Fabryho nemoc (mutace genu pro alfa-galaktosidázu A).

Familiární nefrotické syndromy se vyskytují jako kongenitální NS (finský typ mutace nefrinu, FSGS-AR typu, mutace podocinu či AD typu, mutace alfa aktininu či difuzní mezangiální skleróza, Denys Drash syndrom-mutace WT genu). Tyto syndromy jsou rychle progredující a obvykle vyžadující dialýzu v časném údobí věku (6).

Patologie

Proteinurie vzniká při funkčním poškození dvou bariér bazální membrány – porušenou selektivní propustností pro velké molekuly a poruchou elektrostatického náboje se zvyšuje propustnost pro

proteiny nižší molekulové hmotnosti. Je porušena i resorpce proteinů v proximálním tubulu (7).

Příznaky a objektivní nález

Při vyšetření je proteinurie obvykle větší než 2 g/m²/den (3,5 g/24 h). Další příznaky zahrnují anorexii, malátnost, oteklá oční víčka, abdominální bolesti, úbytek svalové hmoty a otoky. Může být přítomna též anasarca s pleurálními výpotky (8, 9).

Lokální retence tekutin může být důvodem pro ztížené dýchání (pleurální výpotky, edém laryngu), bolesti za sternem (perikardiální výpotek), otok skrota, kolen, ascites a někdy (u dětí) abdominální bolesti z otoku mezenteria. Často se otoky stěhují – ráno otoky víček, večer kolem kotníků. Tekutina se hromadí primárně dle Starlingových zákonů (v závislosti na poměru mezi hydraulickým a onkotickým tlakem v kapilárách a v intersticiu a celkových mechanismech, které zvyšují frakční resorpci Na – renin-angiotenzin-aldosteron). U dětí se může vyvinout ortostatická hypotenze či dokonce šokový stav. Dospělí mohou být hypo-, normo- či hypertenzní v závislosti na stupni stimulace jejich produkce angiotenzinu II. Je třeba dát pozor na úbytek svalové hmoty, který může být maskován otoky. Oligurie, či dokonce akutní selhání ledvin se může vyvinout při hypovolemii a snížené renální perfuzi – výjimečně se může objevit až oligoanurická forma akutního selhání ledvin.

Metabolické poruchy a komplikace

Nefrotický syndrom je charakterizován proteinurií, hypoproteinemií (hypalbuminemií), hyperlipoproteinemií a tvorbou otoků. Ačkoliv nemusí být v jednotlivých případech všechny tyto známky jasně vyjádřeny, je

Tab. 1. Onemocnění spojená s nefrotickým syndromem

	Incidence výskytu	
	děti	dospělí
Primární nefrotický syndrom		
Primární renální onemocnění	90 %	75 %
GN minimálních změn – minimal change disease (MCD)	65 %	15 %
Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSG)	10 %	15 %
Membranózní glomerulonefritida (MGN)	5 %	30 %
Membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN)	10 %	7 %
Jiné: mezangioproliferativní GN, IgA nefropatie, rychle progredující GN (RPGN)	10 %	3 %
Sekundární nefrotický syndrom		
Sekundární onemocnění	10 %	25 %
Metabolické	Diabetes mellitus, amyloidóza	
Imunologické	Systémový lupus erythematodes, Henochova-Schönleinova purpura, polyarteriitida nodosa, Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, sérová choroba, erythema multiforme	
Neoplastické	Leukemie, lymfomy, Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom, karcinomy (plíce, tlusté střevo, žaludek, ledvina), melanom	
Nefrotoxická / léky a drogy	Au, penicilamin, NSAID, lithium, heroin	
Alergické	Hmyzí jed, hadí toxiny, antitoxiny, jedovaté rostliny	
Infekční	Bakteriální postinfekční GN, nefritida při infekci cévní protězy, infekční endokarditida, lepra, syfilis Virové – hepatitis B, EBV, herpes zoster, HIV Protozoární – malárie Parazitární – schistosomóza, filarióza	
Kongenitální nefrotický syndrom	Finský typ, FSGS, Denys-Drashův syndrom	
Hereditární	Alportův syndrom, Fabryho nemoc	
Ostatní	Toxemie v těhotenství, maligní hypertenze	

zřejmě, že proteinurie představuje klíčovou poruchu. Proteinurie musí být alespoň 3 g/24 h/m² (tzv. velká proteinurie).

Většinou se však pohybuje nad 5 g/den. Nefrotický syndrom je spojen s řadou často na sebe navazujících metabolických poruch, které lze obtížně ovlivnit, aniž bychom odstranili poruchu základní spojenou s velkou proteinurií (10).

Po stránce patofyziologické se v souvislosti s hypoproteinemií a hypalbuminemií mění (lehce zvyšuje) průtok krve ledvinami a glomerulární filtrace a mění se permeabilitní vlastnosti glomerulární membrány.

Při zvýšeném příjmu proteinů (či albuminu) se aktivuje celá kaskáda hormonů a vazoaktivních substancí, především dopamin, IGF-1 (insulin-like growth factor), angiotenzin II a NO. (Oxid dusnatý vzniká při metabolismu aminokyseliny ureového cyklu argininu. Je produkován cévními endoteliemi a hraje velmi významnou roli v regulaci cévního tonu, a tím průtoku krve ledvinou.)

Při významnější proteinurii jsou v závislosti na velikosti molekuly, ale i jejím elektrickém náboji (fyziologicky záporný elektrický náboj bazální glomerulární membrány při závažnějším poškození mizí) ztraceny především tyto bílkoviny (m.hm. 40–150 kD): albumin, transferin, vazebný protein pro vitamin D, ceruloplazmin, fibrinogen, protrombin, antitrombin III. Při závažné neselektivní proteinurii jsou ztraceny i velké molekuly, např. imunoglobuliny G, A, M ap.

1. Metabolismus albuminu

Albumin je klíčovým proteinem plazmy. Vzhledem ke své relativně malé molekulové hmotnosti a vysoké koncentraci v plazmě významně ovlivňuje onkotický tlak. Koncentrace albuminu nižší než 25 g/l bývá spojena s tvorbou otoků. Hypalbuminemie se sníženým onkotickým tlakem vede ke zvýšené transudaci tekutiny do intersticia spojené s volumovou kontrakcí plazmy a sekundární aktivací systému renin-angiotensin-aldosteron a s retencí sodíku. Při pokračující proteinurii a hypalbuminurii však nemůže být stabilizován objem cirkulující plazmy. Pozitivní feedback vede k další aktivaci RAA a další retenci sodíku. Retinovaný sodík a voda vstupují do intersticiálního prostoru. Tvorba otoků je tak přímo závislá na stupni hypalbuminemie. Retence sodíku a vody je pak důsledkem opakovaných kontrakcí plazmatického volumu. Snížená schopnost nefrotické ledviny vylučovat sodík je vedle zmenšení plazmatického volumu vyvolána i v porušené odpovědi na atriální natriuretický faktor (ANF).

2. Vliv proteinů a aminokyselin na renální hemodynamiku u nefrotického syndromu

Za 2–4 hodiny po podání proteinové suplementace (nad 1 g/kg) dochází ke zvýšení průtoku krve ledvinami a splanchnickou oblastí a zvyšuje se velikost glomerulární filtrace se současným zvýšením glomerulární permeability pro protein. Tento poznatek je znám z klinické praxe, kdy po podání zvýšeného příjmu bílkovin stoupá i proteinurie. Příjem proteinů tedy vyvolá tři nezávislé procesy, které významně ovlivňují hladinu albuminu u nemocných s nefrotickým syndromem:

a) zvýšení syntézy proteinů při dodání potřebného množství nezbytných aminokyselin,

b) zvýšení katabolismu albuminu vedoucí k jeho snížení a tvorbě dusíkatých katabolitů,

c) zvýšení močových ztrát, akcentace proteinurie.

Lze tedy souhrnně říci, že samotné zvýšení příjmu proteinů v dietě nezaručuje zvýšení hladiny albuminu, či dokonce u některých pacientů může vést k jejímu dalšímu snížení. (Navíc si musíme být vědomi dlouhodobě nepříznivého účinku zvýšeného příjmu proteinů na renální hemodynamiku spojeného s intraglomerulární vazodilatací a hypertenzí a aktivací růstových faktorů podporujících spolu s angiotenzinem II fibrotizační procesy.)

Podobné efekty lze zaznamenat po podání infuze aminokyselin, i když zde významně závisí na složení jednotlivých aminokyselin. Např. infuze obsahující aminokyseliny s rozvětveným řetězcem nevedou ke zvýšení glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou, zatímco infuze obsahující arginin způsobují výrazné změny v renální hemodynamice. Proto také výsledný hemodynamický efekt podané bílkoviny více závisí na jejím složení, než na příjmu solutu či dusíku.

Zvýšený příjem proteinů a jejich výsledný efekt je také spojen se změnami hormonálních aktivit. Zvyšuje se sekrece glukagonu, růstového hormonu, kortikosteroidů, dopaminu a ovlivňuje i renin-angiotenzin-aldosteronový systém, který zpětně stimuluje sekreci prostaglandinů. Zvýšená sekrece glukagonu se zdá nezbytnou pro zvýšení GFR a průtok krve ledvinou, které následuje zvýšení příjmu proteinů.

Angiotenzin II podaný exogenně stejně jako jeho endogenní účinek vede ke zvýšení glomerulární permeability pro makromolekuly. Nálezy studií prokazující snížení proteinurie po podání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), resp. AT1 receptorů podporují závěry, že angiotenzin II je významný hormonální mediátor ovlivňující glomerulární permeabilitu ve vztahu ke zvýšenému příjmu proteinů.

ACE inhibitory jsou ovšem relativně nespecifické, protože neblokují pouze tvorbu angiotenzinu II, ale také blokují enzymy nezbytné pro degradaci kininů. Jejich farmakologický účinek může být zřejmě vyvolán jak snížením tvorby angiotenzinu II, tak zvýšením kininů.

3. Nefrotický syndrom a tkáňové proteiny

V experimentálních studiích bylo ukázáno, že přísně nízkobílkovinná dieta (8,5 % kaseinu v denním příjmu) vedla u kryš s nefrotickým syndromem s úbytkem svalové hmoty a zpomalení růstu ve srovnání s příjmem vysokým (40 % kaseinu v denním příjmu). U nemocných s nefrotickým syndromem není často jednoduché odhalit úbytek svalové hmoty vzhledem k přítomným otokům. Navíc, jak již bylo zmíněno, zvýšený příjem proteinů je spojen s akcentací proteinurie, zvýšením tvorby proteinových katabolitů a dlouhodobě akcelerací progresu renální insuficience. Za situace výrazných ztrát viscerálních proteinů však stoupá jejich tvorba v játrech s cílem především udržet koloidně osmotický tlak plazmy. Vedle zvýšené syntézy albuminu však stoupá i tvorba dalších jaterních proteinů, především apolipoproteinů a prokoagulačních faktorů, což ve svých důsledcích vede k rozvoji hyperlipoproteinemie a zvýšené tvorbě trombóz.

4. Bilance příjmu bílkovin u nemocných s nefrotickým syndromem

U nemocných s nefrotickým syndromem doporučujeme k zajištění optimálního příjmu proteinu sledovat několik dní příjem a výdej bílkovin s cílem zajistit vyrovnanou dusíkovou bilanci.

Tzv. čistý příjem proteinů u nefrologických nemocných by se měl pohybovat kolem hodnoty 0,8 g proteinu / kg tělesné hmotnosti / den s přídatkem proteinu ve velikosti proteinurie.

Např. u nemocného vážícího 70 kg s proteinurií (průměr tří denních hodnot) 7 g by měl denní příjem proteinu činit: $70 \times 0,8 = 56 + 7 = 63$ g (1).

Dusíková bilance (NB) měřená pomocí odpadů močovinou do moči by představovala u tohoto nemocného vylučování močovinou (průměr tří denních hodnot) 250 mmol/den.

(Z 1 g proteinu vzniká 5,5 mmol močovinou, 80 % urey se vylučuje močí a fekální vylučování dusíku se pohybuje v průměru mezi 1,5–2 g). Hodnotu močovinou v mmol/den je nutné násobit faktorem 0,25. K výpočtu hodnot dusíku dělíme zjištěné hodnoty bílkovin faktorem 6,25.

$$\text{NB(1): } 250 \times 0,25/6,25 = 62,5/6,25 = 10 \text{ (g) (2)}$$

V uvedeném případě je tedy metabolizováno 62,5 g proteinu, což odpovídá 10 g dusíku.

NB = příjem/metabolická degradace proteinů – vylučování dusíku močí / stolicí

Vyrovnaná NB: příjem – výdej = 0.

Negativní NB: odpady dusíku jsou větší, než by odpovídalo přijatému proteinu, nemocný katabolizuje.

Pozitivní NB: odpady dusíku jsou menší, než by odpovídalo příjmu, nemocný anabolizuje.

Ve výše uvedeném příkladě NB: (1) – (2) : $10,1 - 10 = + 0,1$ (g).

Hodnota PCR (protein catabolic rate) má činit u těchto nemocných ve vyrovnaném metabolickém stavu 0,8 g/kg + 24h proteinurie/tělesnou hmotností (TH).

U uvedeného nemocného: $0,8 + (7 : 70)$ tj. $0,1 = 0,9$ (g)/kgTH.

K dlouhodobému udržení vyrovnané dusíkové bilance musí nemocný přijímat:

$$0,9 \times 70 = 63 \text{ g bílkoviny.}$$

Nejméně 50 % tohoto proteinu musí být biologicky plnohodnotná (živočišná) bílkovina.

5. Poruchy metabolismu lipidů u nefrotického syndromu

Hyperlipoproteinemie u nemocných s nefrotickým syndromem vzniká v důsledku jak zvýšení produkce lipoproteinových partikulí, tak jejich porušeným odbouráváním (lipoproteinové lipázy). Podíl jednotlivých dílčích poruch a jejich vzájemná interference mohou být v různých případech rozdílné. Vedle tvorby a degradace lipoproteinů hraje významnou roli základní onemocnění vedoucí k proteinurii, její velikost a selektivita, stupeň hypalbuminemie, snížený onkotický tlak apod. Nepochybně se uplatňuje i genetická predispozice. Charakteristickým rysem této poruchy je výrazné zvýšení LDL, VLDL a IDL. Naproti tomu hodnoty HDL jsou většinou snížené či normální. Zjišťujeme tedy výrazné zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, částečně i triacylglycerolů. HDL-cholesterol může být snížený či normální. Je zvýšený

poměr LDL/HDL cholesterol. Chylomikrony jsou katabolizovány cévním endotelem na aterogenní remnantní částice bohaté cholesterolem, které jsou vychytávány a metabolizovány v játrech. Byla prokázána negativní korelace mezi sérovou koncentrací albuminu a hladinami cholesterolu, respi triacylglycerolů. Současně existuje i pozitivní korelace mezi velikostí proteinurie a hladinou cholesterolu.

Hyperlipoproteinemie při delším trvání nefrotického syndromu ohrožuje nemocné nejenom rozvojem aterosklerózy a kardiovaskulárními komplikacemi, ale nepochybně může přispět i k progresi renálního onemocnění. Lipoproteinové partikule podobně jako imunokomplexy jsou vychytávány specifickými receptory a vedou k závažným fibroticko-sklerotickým změnám především v oblasti glomerulárního melasangia. Toto poškození je nezávislé na dalších faktorech chronického poškození, jako je hyperfiltrace a hypertrofie glomerulárních buněk. Především v experimentálních studiích byla zjištěna lipoproteinová depozita, proliferace mesangiálních buněk a pěnivité buňky. Velmi významnou roli v mechanismu poškození hrají i oxidované LDL-partikule. V důsledku zvýšené nabídky stoupá nekontrolovaně i aktivita specifických LDL receptorů spojená se zvýšenou intracelulární depozicí cholesterolu.

6. Změny v metabolismu stopových prvků a vitaminů při nefrotickém syndromu

Vzhledem ke ztrátám transportních vazebných proteinů zjišťujeme u některých nemocných s nefrotickým syndromem v důsledku ztrát transferinu hyposideremii s následnou mikocytární hypochromní anémií.

Při ztrátách celulozplazminu klesá serová koncentrace mědi (většinou bez klinické manifestace).

Nejvýznamnějším proteinem transportujícím zinek je albumin. Vzhledem k významné hypalbuminemii je pravidelně přítomen i významný defekt metabolismu zinku, který dosud nebyl klinicky doceněn.

Dobře známou metabolickou poruchou je hypokalcemie. Týká se jak ionizovaného, tak celkového kalcia. Hypokalcemie může být i relativní při snížení albuminemie, proto doporučujeme vždy vyšetření ionizovaného Ca. Významně klesá hladina vitamínu D v důsledku ztrát vazebného proteinu pro vitamín D. Ztrácí se i samotný vitamín D. Hypovitaminóza D není důsledkem snížené renální funkce, neboť je nalézána u nemocných s nefrotickým syndromem při normální funkci. Hypokalcemický syndrom může vést k pokročilým změnám na kostře nemocných a často je přítomna i porušená resorpce kalcia ve stěvě. Porucha může být výrazně zlepšena podáním vitamínu D.

Laboratorní nálezy

Iniciální močové vyšetření prokazuje významnou proteinurii přesahující obvykle 3,5 g/den. Močový sediment obvykle obsahuje hyalinní, granulární, eventuálně i tukové, voskové a epitelální válce. Mikroskopická hematurie a erytrocytární válce mohou být též přítomny v závislosti na etiologii glomerulárního onemocnění. Leukocyturie může převažovat při zánětlivých procesech a SLE. Amyloidní fibrily mohou být zjištěny v elektronovém mikroskopu.

Hladina sérového albuminu je často nižší než 25 g/l, u dětí dokonce nižší než 10 g/l. Jsou ztraceny i četné transportní bílkoviny – obvykle

nízké jsou hodnoty IgG a ostatních imunoglobulinů, ceruloplazminu a transferinu. Nízké mohou být i hladiny kortikosteroidních a tyreoidálních hormonů, ASLO a složek komplementu. Existují výjimky související se základní chorobou. Např. při SLE jsou hladiny IgG obvykle zvýšené a při MGN je hladina C3 složky normální. Hladiny sérové urey a kreatininu odrážejí stupeň snížení renálních funkcí.

Močová koncentrace Na může být výrazně snížena v retenční fázi tvorby nefrotických otoků. Močové koncentrace K jsou obvykle vyšší, poměr Na : K obrácený, menší než 1. Sekrece aldosteronu je v této fázi zvýšena – může být však i normální v dalším průběhu onemocnění, a to i při trvajících otocích. Vylučování Na u nemocných s NS je sníženo, což ukazuje na defekt v renálním transportu Na.

Hyperlipidemie může být patrná již z chylózního zabarvení séra. Tito pacienti mívají sníženou aktivitu lipoproteinové lipázy a jaterní lipázovou aktivitu. Při laboratorním vyšetření je zjišťována zvýšená hladina celkového cholesterolu (volného i cholesterolových esterů), LDL cholesterolu, někdy i triacylglycerolů a fosfolipidů. Neesterifikované mastné kyseliny mohou být v závislosti na hladině albuminu sniženy či normální. Těžká hyperlipoproteinemie provází závažnou hypoalbuminemií (vedle snížené aktivity lipáz i zvýšená tvorba apolipoproteinů).

Mikrocytární anémie může být přítomna při závažných ztrátách transferinu močí.

Koagulační poruchy jsou časté. Zatímco koncentrace faktorů vnitřního koagulačního systému mohou být v důsledku ztrát močí sniženy (především faktory IX, XII), stejně jako faktory trombolytické aktivity (urokináza, antitrombin III), ostatní prokoagulační faktory jsou často zvýšené (faktory VIII, VII, V, fibrinogen a destičky).

Poruchy v koagulaci spolu se sníženou fibrinolytickou aktivitou (snížený antitrombin III) a epizodickou hypovolemií jsou příčinou zvýšeného rizika trombózy (včetně závažné trombózy renální žíly). Může se projevit symptomatologie peritonitidy, časté jsou oportunní infekce. Vysoká incidence infekcí je vyvolána nízkou hladinou imunoglobulinů (IgG). Hypertenze spolu s kardiálními a cerebrovaskulárními komplikacemi jsou mnohem častější u diabetiků a pacientů, kteří trpí systémovou kolagenózou (11).

Hypoproteinemie a hypoalbuminemie mohou vést též ke zvýšení volné frakce některých léků s rizikem zvýšeného účinku (fibráty, warfarin). Naopak u jiných se účinek v důsledku zvýšení distribučního objemu snižuje (furosemid).

Diagnóza

Diagnóza NS je založena na klinických a laboratorních nálezech s tím, že definitivní diagnózu poskytuje většinou až renální biopsie.

U nemocných s primárním NS představuje těžká proteinurie s průvodními biochemickými nálezy hlavní klinický problém. Při dlouhodobém průběhu se u primárního NS může objevit i renální insuficience. Objevení se významné proteinurie u nemocných s chorobami ledvin ukazuje závažnost onemocnění, a je proto špatnou prognostickou známkou. V terminálním stadiu renální insuficience často klesá proteinurie (s poklesem glomerulární filtrace) a mohou vymizet i průvodní otoky.

Více než 25 % případů NS u dospělých vzniká sekundárně.

Elektroforéza a imunoelektroforéza močových a sérových bílkovin pomůže odlišit glomerulární a tubulární proteinurii a odhalit paraprotein (lehké řetězce, Bence-Jonesova bílkovina, monoklonální gamapatie apod.). Musí být provedeno současně podrobné vyšetření zaměřené na základní systémové onemocnění (především na diabetes mellitus, amyloidózu, mnohočetný myelom a SLE). Jestliže histologický nálezní potvrzuje MGN, a zvláště pak je-li nemocný starší a ubývá na váze, je třeba vždy pátrat po malignitě. HBsAg je zjišťován u 22 % primárních glomerulopatií spojených s MGN, MPGN a IgA nefropatií.

Prognóza

Prognóza závisí na základní etiologii onemocnění. Ke kompletní remisi může dojít, jestliže vznikne NS sekundárně a základní vyvolávající onemocnění je úspěšně vyléčeno (např. infekce, malignita, polékové stavy). Kompletní remise je obecně častější u dětí (kolem 50 %) než v dospělosti. Prognóza je též příznivější u kortikosenzitivních glomerulopatií a u nemocných, u nichž vede imunosupresivní léčba k relapsu onemocnění. Někdy se můžeme setkat se spontánní remisí, např. u MGN, a to až po pěti letech (12).

MCD má nejlepší prognózu, u více než 90 % dětí a většiny dospělých dojde k příznivé odpovědi na léčbu. Časté jsou však relapsy, i když progresse renální insuficience je vzácná. Po více než jednoleté remisí onemocnění je rekurence málo pravděpodobná, a to i při těhotenství.

MGN je onemocnění, které je spojeno s více chorobami především u dospělých. Jeho průběh může být proto velmi rozdílný – u přibližně u 50 % nemocných dojde během 15 let k renálnímu selhání, u zbylých 50 % k remisí či mají perzistující proteinurii, někdy s rozvinutým NS. Většina onemocnění u dětí má spontánní remisí proteinurie do 5 let od vzniku onemocnění.

FSG a MPGN většinou odpovídají špatně na léčbu a jejich prognóza je nejistá. Více než 50 % nemocných s FSG se dostane během 10 let do renálního selhání. U 20 % je však průběh mnohem horší a progresse do renálního selhání nastane během 2 roků. Onemocnění má opět závažnější prognózu u dospělých než u dětí.

Podobně u přibližně 50 % nemocných s MPGN může dojít během 10 let k renálnímu selhání. Remise jsou zde vzácné (pod 5 %). Nemocní s MPGN až na výjimky neodpovídají příznivě na léčbu kortikoidy.

U SLE, amyloidózy a diabetické nefropatie je indikována kombinovaná léčba. Dosud žádný léčebný postup jednoznačně a definitivně nezastavil progresi onemocnění. Při diabetické nefropatii s NS se nemocní mohou dostat do renálního selhání i během 3–5 let.

Ve všech případech NS může být prognóza výrazně zhoršena při interkurentní či dlouhodobé infekci, hypertenzi, signifikantní hyperazotemii, hematurii, či trombózách mozkových, pulmonálních, periferních a renálních žil.

Je známa také rekurence NS v transplantované ledvině u nemocných, kteří mají jako základní onemocnění FSG, SLE, IgA nefropatii a zvláště typ II MPGN (méně již typ I). Rekurence je také někdy zjišťována u MGN a mezangioproliferativní GN.

Léčba

Léčba je závislá na patologickém procesu zjištěném při renální biopsii (13).

V léčbě základního onemocnění postupujeme dle doporučených léčebných postupů uvedených pro jednotlivé typy onemocnění (14).

V současné době narůstají pozitivní zkušenosti s podáváním monoklonální protilátky proti antigenu CD20 na povrchu B lymfocytů, která navozuje kompletní deplexi B lymfocytů (rituximab). U nemocných s NS byly nadějně výsledky získány především u pacientů s diagnózou lupusové nefritidy (SLE), membranózní nefropatie (MGN), minimálních změn glomerulu (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSG) (15).

Při sekundárních příčinách NS (např. Hodgkinově lymfomu či jiných nádorových onemocněních) se remise může objevit při specifické léčbě základního onemocnění. Také léčba infekčních antigenů může příznivě ovlivnit NS (endokarditida vyvolaná stafylokoky či *Streptococcus viridans*, infekce cévní protézy, malárie, syfilis a schistosomóza). NS vyvolaný heroinem může mít kompletní remisi, pokud je podávání heroinu zastaveno v časně fázi onemocnění. Progrese do dokončeného stadia renálního selhání je velice častá u FSG spojené s HIV. Pečlivá desenzibilizace může zvrátit průběh NS při toxoalergickém postižení, stejně jako odstranění potenciálně nefrotoxických léků (zlato, penicilamin, nesteroidní antiflogistika) může navodit remisi.

Podpůrná léčba vyžaduje nutriční režim s příjmem bílkovin kolem 0,8 g/kg/den + proteinurie, respektive při $\text{Skr} > 250 \mu\text{mol/l}$ kolem 0,7–0,8 g/kg/den + proteinurie + ketoanaloga es. aminokyselin 0,1–0,2 g/kg/den, snížený příjem tuků se saturovanými mastnými kyselinami a soli (Na pod 100 mmol/den, tj. kolem 5 g NaCl). Zvýšený příjem bílkovin zhoršuje proteinurii. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a sartany mohou významně snížit proteinurii, eventuálně i hyperlipidemii.

(Pozor: ACE inhibitory mohou u nemocných se středním a těžším stupněm renální insuficience navodit hyperkalemii.)

Je-li přítomna hyponatremie, má být upraven i příjem tekutin. Po nástupu vydatné diurézy a vymizení otoků musí být příjem Na uvolněn.

K ovlivnění symptomatických otoků doporučujeme opatrné podávání thiazidových či kličkových diuretik (Pozor: diuretika redukci objemu plazmy mohou vést ke snížení renální funkce a predispozici k trombózámu). Je-li hypovolemie těžká a život ohrožující, je nutné neodkladně podat infuzi plazmy či albuminu. K ovlivnění rezistentních otoků lze použít kombinaci kličkového diuretika a thiazidů. K navození akutní diurézy při již snížené renální funkci lze úspěšně podat vyšší dávku furosemidu (např. 250 mg) přímo v roztoku albuminu (např. ve 100 ml 20% albuminu) (16–17).

U pacientů nereagujících na diuretickou léčbu (např. při současném srdečním selhání) může významně pomoci přístrojová ultrafiltrace.

Také hypertenze musí být léčena. Většinou vystačíme s diuretiky, někdy jsou však nezbytné i další léky. Infekce (především bakteriurie, endokarditida a peritonitida) jsou život ohrožující, proto musí být okamžitě účinně léčeny. Trombóza je častou komplikací a je třeba na ni myslet (především na hluboké žilní trombózy a plicní embolizace). V těchto případech je indikováno podávání antikoagulantů (18).

Při albuminemii pod 25 g/l vždy doporučíme podávání antiagregancií. Důležitá je i léčba průvodné sekundární hyperlipidemie, která souvisí s poruchou lipázové aktivity a ke které nyní užíváme statiny i fibráty.

V souvislosti s poruchami sérových proteinů je také porušena vazba a transport řady léků, a tím změněna jejich léčebná účinnost.

Dieta u nefrotického syndromu

Dietní opatření u nemocných v chronické renální insuficienci s rozvinutým nefrotickým syndromem musí přihlížet nejen ke stupni snížení renálních funkcí, ale i ztrátám bílkovin močí a přítomným dalším metabolickým poruchám. Redukovaný příjem bílkovin u těchto nemocných může ovlivnit progresi renální insuficience včetně imunologické aktivity onemocnění a snížit proteinurii (19).

Nemocným s hodnotou sérového kreatininu 150–200 $\mu\text{mol/l}$ podáváme dietu obsahující 0,8–1,0 g bílkovin/kg/den a při sérovém kreatininu 250–400 $\mu\text{mol/l}$ 0,7–0,8 g bílkovin/kg/den, kterou vždy doplňujeme množstvím proteinu odpovídajícím proteinurii. Energetická hodnota diety činí minimálně 130–140 kJ/kg/den. Často doplňujeme dietu podáváním enterální výživy ve formě sippingu či u indikovaných nemocných ve stadiu snížení funkce ledvin CKD 3 b-4 ketoanalogy esenciálních aminokyselin.

V počátečních stádiích léčby, především při velkých otocích, se často neubráníme současnému podávání albuminu a diuretik. Příjem sodíku upravujeme dle aktuálního stavu (otoky, TK, účinek diuretik). Vzhledem k závažné poruše lipidového metabolismu má podávaná dieta upraveno složení sacharidů a lipidů. Při pokročilé renální insuficienci klesá s úbytkem renálních funkcí i proteinurie. Je-li vyrovnaný metabolický stav, lze pak individuálně u těchto nemocných podávat i modifikovanou nízkobílkovinnou dietu s ketoanalogy es. aminokyselin. Porucha metabolismu lipidů však i přes léčbu většinou zůstává často zachována a tito nemocní jsou ohroženi aterosklerotickými komplikacemi.

Nedílnou součástí péče o nemocné s chronickým selháním ledvin je správná léčba ostatních poruch, významně ovlivňujících další osud nemocných (hypertenze, močová infekce, měštnání v dutém systému apod.)

Při déletrvajícím NS může vzniknout řada klinických syndromů: nutriční deficiencie zahrnující proteinovou malnutrici podobající se kwashiorkoru, zvýšená lámavost nehtů a vlasů, alopecie, retardovaný růst, demineralizace kostí, glykosurie, různé typy aminoacidurií, syndromy spojené s deplecí kalia, myopatie, snížená hladina kalcia, tetanie a hypometabolismus.

Nefrotický syndrom při diabetu

Onemocnění ledvin je u nemocných s diabetem časté a nefrotický syndrom při diabetu je nejčastější příčinou nefrotického syndromu u dospělých (20).

Diabetes je komplexní metabolické onemocnění postihující více orgánových systémů, především srdce, cévy, ledviny, nervový systém a oči. Pro postižení ledvin je typická forma diabetické nefropatie (DN). DN je mikroangiopatická komplikace diabetu charakterizovaná postižením glomerulů, tubulů a mezangia spojeného se zbytněním bazální membrány, expanzí mezangia a hyalinizací interkapilárního

pojiva glomerulů. Glomeruloskleróza se může vyskytovat ve formě nodulární, nebo difuzní. Její vznik souvisí s dlouhodobou hyperglykemií.

Z hlediska závažnosti stojí na prvním místě diabetická nefropatie. Velmi časté jsou i komplikace způsobené cévními změnami souvisejícími s hypertenzí a častou aterosklerózou (makroangiopatie). Významné jsou i infekce ledvin a močových cest. Závažnost chronického selhání ledvin u diabetiků je zřejmá i z toho, že podíl diabetiků z celkového počtu dialyzovaných nemocných činí v ČR již více než 40 % a toto procento dále stoupá se zvyšujícím se věkem nemocných.

Prevalence a etiologie

K rozvoji diabetické nefropatie dochází až u 30 % nemocných s diabetem (DM) 1. typu, častěji u mužů, u nichž se diabetes objevil před 15. rokem věku. U jedinců s diabetem 2. typu činí prevalence onemocnění také mezi 20–30 %. Tito nemocní mají často i další orgánové komplikace (především ICHS).

V etiopatogenezi diabetické mikroangiopatie se uplatňuje řada faktorů. V současné době se přisuzuje velký význam skutečnosti, že dlouhodobá hyperglykemie vede k vzestupu množství glykoproteinů v bazální membráně glomerulů, ale i tubulů a mezangiální matrix (neenzymatická glykace). Tím dochází postupně ke ztluštění bazální membrány a expanzi mezangia. Zřejmě se uplatňují i další mechanismy metabolické (enzymatická redukce glukózy za vzniku vysoké intracelulární koncentrace sorbitolu a jeho nepříznivý účinek na buňky, přímý toxický účinek vysokých koncentrací glukózy na buňky či změny v biosyntéze extracelulární matrix). Velký význam mají i změny hemodynamické (zvýšený intraglomerulární tlak a nepochybně přispívají i faktory genetické) (21).

Klinický průběh a prognóza

Včasná diagnostika latentní preklinické fáze onemocnění má zásadní význam pro další osud nemocných. Účinná a dlouhodobá úprava hyperglykemie, dietní režim s edukací nemocných a včasné ovlivnění intraglomerulární hypertenze zpomalují či přechodně zastavují rozvoj diabetické nefropatie.

Na základě klinických a laboratorních nálezů můžeme vznik a rozvoj diabetické nefropatie rozdělit do několika stadií.

I. stadium latentní (hyperfiltračně-hypertrofické)

Toto stadium – potencionálně reverzibilní – je charakterizováno zvýšením glomerulární filtrace o 10–40 % ve srovnání s hodnotami zdravých osob stejné věkové kategorie. Současně je zvýšen i průtok plazmy ledvinami a sonograficky prokazatelné zvětšení ledvin. Histologicky nalézáme zvětšené glomeruly s dilatací kapilárních klíček. Objevuje se transientní (přechodná) mikroalbuminurie 20–70 $\mu\text{g}/\text{min}$, respektive 30–100 mg/den . Ke konci tohoto stadia trvajícího v průměru 5–8 let u některých nemocných klesá glomerulární filtrace k normálním hodnotám. Může být i nízká mikroalbuminurie (20–40 $\mu\text{g}/\text{min}$). Objevují se však již první morfologické změny charakterizované nevelkým ztluštěním bazální membrány.

II. stadium (incipientní diabetická nefropatie)

Stadium je charakterizováno perzistentní (trvalou) mikroalbuminurií v rozmezí 20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$, což odpovídá hodnotě vyloučeného albuminu 30–300 mg/den . Glomerulární filtrace klesá k normálním hodnotám a posléze i sníženým. Významně často se objevuje hypertenze (především diastolická). Morfologicky progreduje ztluštění bazální membrány glomerulů (i tubulů) s expanzí mezangia a následnou okluzí glomerulárních klíček.

Stadium trvá v průměru kolem 10 roků a přechází plynule do stadia manifestní nefropatie.

III. stadium (manifestní diabetická nefropatie)

Pro třetí stadium diabetické nefropatie je charakteristický již rozvoj proteinurie větší než 0,5 g/den vedoucí až k rozvoji nefrotického syndromu. Dochází k postupné progresi renálního postižení a míra kompenzace diabetu v této fázi již zřejmě není pro rychlost poklesu glomerulární filtrace rozhodující. Výsledky řady studií na druhé straně prokazují, že důsledná léčba hypertenze a nízkoproteinová dieta mohou i zde významně zmírnit progresi renální insuficience. Průměrná doba poklesu glomerulární filtrace od prvního průkazu proteinurie (nad 0,5 g/den) do terminálního stadia trvá v průměru 3–7 let. Pro manifestní formu diabetické nefropatie je charakteristické též většinou trvalé závažné zvýšení systémového krevního tlaku. Morfologicky dále progredují změny v ledvinách vedoucí ke konečné sklerotizaci většiny glomerulů.

IV. stadium (chronická renální insuficience a selhání)

Terminální fáze tohoto stadia s možným rozvojem uremické symptomatologie se objevuje u diabetiků dříve než u nemocných s ostatními nefrologickými chorobami. Proto musí být včas konzultován nefrolog dialyzačního střediska (při sérovém kreatininu nad 200 $\mu\text{mol}/\text{l}$), aby mohl být nemocnému včas založen arteriovenózní zkrat či peritoneální katétr a pravidelné dialyzační léčení zahájeno dle klinického stavu již při sérovém kreatininu 400–500 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (22).

Léčebná opatření

Je třeba dbát o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu a zaručit účinnou kontrolu hyperglykemie, v případě potřeby i formou intenzifikovaných inzulinových režimů především u DM 1. typu (glykovaný hemoglobin HbA1c). U diabetu 2. typu volíme perorální anti-diabetika či také inzulin, případně v kombinaci. Je třeba upravit dietní režim s ohledem na úroveň snížení renální funkce, kompenzaci diabetu i častou nadváhu. Příjem bílkovin by neměl překročit 0,8 $\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ (s přídávkem odpovídajícím velikosti proteinurie). Při dalších metabolických poruchách (především časté hyperlipidemii) je třeba volit individuální dietní postup. Při závažné hyperlipidemii podáváme hypolipidemika, většinou v redukované dávce (statiny či fibráty, eventuálně ezetimib). Nediagnostikovaná a špatně léčená hypertenze je jedním z nejzávažnějších faktorů ovlivňujících progresi mikroangiopatie, kam patří závažná diabetická neuropatie. Mezi nálezem diabetické retinopatie a nefropatie je často korelace a nález na očním pozadí predikuje poškození renální. Je třeba účinně léčit i nemocné s hraničními hodnotami krevního tlaku. V terapii hypertenze patří mezi nejčastěji užívané léky

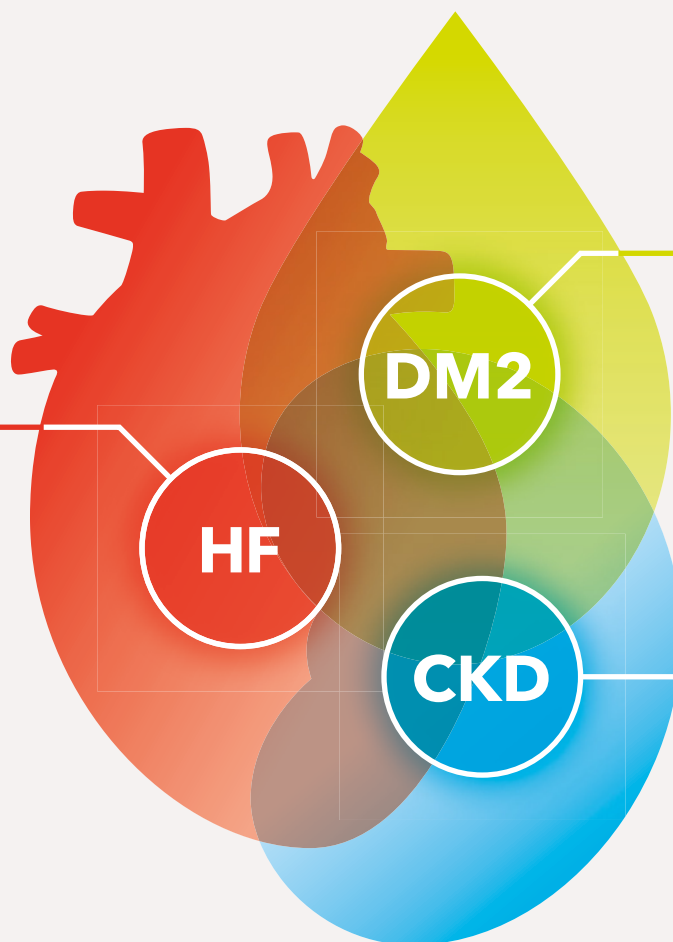
UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE LP FORXIGA



forxiga
(dapagliflozin)

NOVINKA

**Forxiga nově
schválena
pro léčbu
HF v celém
spektru
ejekční frakce¹**



**Chrání srdce
a ledviny před
komplikacemi
diabetu¹**

**První a jediný
gliflozin hrazený
pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2²⁻⁵**

CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání.

* Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

Reference: 1. SPC LP Forxiga [datum revize textu 3.2.2023]. 2. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 3. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Jardiance - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 4. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Invokana - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 5. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Steglatro - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02].

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přidavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréná) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointerstiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** AIAI blistr, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 2. 2023.

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

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03022023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4218 | Datum přípravy: 2/2023

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

ACE inhibitory, které snižují vedle systémové hypertenze významně i hypertenzi glomerulární (dilatací vas efferens). Současně se snižuje i albumin- či proteinurie. Malé dávky ACE inhibitorů podáváme s cílem ovlivnit intraglomerulární tlak a albuminurii/proteinurii i u normotoničků. Z dalších hypotenziv jsou často podávány i jako léky první volby sartany (blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin II), které nemají některé nežádoucí účinky (především kašel). Dále jsou užívána diuretika a blokátory kalciového kanálu, β -blokátory nejlépe kardioselektivní, aby se předešlo případné hypoglykemii), centrální/periferní sympatolytika a přímá vazodilatancia.

Je nutné pečlivě léčit každou interkurentní infekci. Dávkování léčiv je třeba upravit s ohledem na úroveň renální funkce. Při renálním selhání je nutné včas zahájit dialyzační léčbu (hemodialýza či PD). Indikovaní nemocní by měli být co nejdříve transplantováni (transplantace segmentu pankreatu a ledviny u DM 1 či samotné ledviny u DM 2) (23).

Nové léčebné postupy v prevenci rozvoje NS při diabetu

Do metabolismu glukózy zasahují ledviny třemi způsoby, které jsou tyto:

1. filtrace a reabsorpce glukózy v nefronu,
2. glukoneogeneze,
3. utilizace glukózy ledvinami.

Mechanismus renálního účinku gliflozinů

Základním mechanismem účinku gliflozinů je inhibice transportu glukózy z primární moče do buněk proximálního tubulu, který se děje prostřednictvím transportéru SGLT2, lokalizovaném v S1 segmentu proximálního tubulu ledvin. Působením SGLT2 inhibitorů dochází k inhibici reabsorpce glukózy v proximálním tubulu s navozením glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Efekt je nezávislý na účinku inzulínu a není spojen se zvýšeným rizikem hypoglykemie. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, s klesajícím farmakodynamickým účinkem u pacientů se středním stupněm renální dysfunkce (eGFR 0,5–1,0 ml/s/1,73 m²) a se ztrátou anti-diabetického účinku při eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m² (24).

Naproti tomu efekty gliflozinů vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience. Zahrnují účinky na tradiční rizikové faktory KV onemocnění – tj. na pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti a urikemie. U diabetiků 2. typu je jejich podávání spojováno s poklesem systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg a diastolického tlaku o 1–2 mm Hg, bez ovlivnění již užívanou, přidruženou anti-hypertenzní medikací. Účinek na redukci tělesné hmotnosti začíná po 3 dnech od zahájení léčby pravděpodobně v důsledku zvýšení diurézy a mírné redukce plazmatického objemu (25).

Nefroprotektivní účinky gliflozinů

Hlavní nefroprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnově tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GFR navzdory malým výkyvům v krevním tlaku a plazmatického objemu udržována v relativně kon-

stantní úrovni. Působením SGLT2 inhibitorů dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze (26, 27).

Významnou studii k potvrzení renoprotektivních účinků gliflozinů u diabetiků představuje studie CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), publikovaná v r. 2019, jež měla za primární renální cílové parametry definováno zdvojnásobení hladiny kreatininu, riziko terminálního selhání ledvin, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin a do které byli zařazeni pacienti s DM 2. typu s vysokým renálním rizikem (téměř 60 % účastníků studie mělo eGFR < 1,0 ml/s/1,73 m², UACR – poměr albumin/kreatinin v moči > 300 mg/g). U léčených pacientů se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 % (28).

První průlomové výsledky ve smyslu renoprotektivního efektu i u nediabetických nefropatií přinesla studie DAPA-CKD, jejíž výsledky byly publikovány v r. 2020. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která zařadila 4304 pacientů a ve které dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 nezávisle na přítomnosti DM 2. typu léčených ACEi nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 %. Studie také prokázala snížení celkové mortality o 31 % (29).

Glifloziny mají také velmi významný kardioprotektivní efekt (30), který souběžně zlepšuje prognózu s kardiorenálním syndromem typu 5 u diabetu.

Při intoleranci SGLT2 inhibitorů lze s úspěchem užít GLP-1 RA.

Závěr

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován velkou proteinurií (nad 3,5 g/24 h), hypalbuminemií, generalizovanými otoky, hyperlipidemií a poruchami koagulace. Vedle příčin primárně nefrologických (glomerulonefritidy) je spojen s glomerulopatiemi při diabetu, amyloidóze, systémových chorobách, leukemiích, poškozením léky a drogami, poškozeními při alergiích, infekcích a příčinami hereditárními. Častou komplikací je malnutrice a vysoké riziko trombóz velkých žil často s anémií. Léčba je závislá na základním onemocnění často zjištěném až při renální biopsii. Pro poruchu vazebné kapacity a transportu může být porušena účinnost léků. Diabetes mellitus (DM) je nejčastější příčinou NS u dospělých. Jde o komplexní chronické metabolické onemocnění spojené s postižením makro- a mikrovaskulárním. Závažnost chronického selhání ledvin u diabetiků je taková, že podíl diabetiků v celkovém počtu dialyzovaných v ČR činí více než 40 %. V poslední době je velká pozornost věnována gliflozinům (SGLT2 inhibitory), které mají prokazatelné nefroprotektivní účinky. Glifloziny vedou k navození glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, zatímco efekty vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience.

LITERATURA

1. Teplan V, et al. Praktická nefrologie, Grada Publishing, Praha. 2006.
2. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):73-85.
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):248-258.
4. Václavík J. Dyslipidemia and hypertension – what to worry about more? *Vnitřní Léč.* Spring 2018;(4):395-401.
5. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic syndrome. *Prim Care.* 2020;47(4):597-613.
6. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392(10):61-74.
7. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(12):750-765.
8. Kodnes C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician.* 2016;93(6):479-485.
9. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(6):635-642.
10. Teplan V. Nefrotický syndrom, in V. Teplan a kol. *Metabolismus a ledviny Grada Avicenum Praha 2000:249-255.*
11. Iijima K, Sako M, Nozu P. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2018;7(2):193-202.
12. Meena J, Bagga A. Current perspectives in management of edema in nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2022;87(8):633-640.
13. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90(1):41-52.
14. Seigneux S, Martin PY. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(29-30):410-422.
15. Rovin BH, Adler SG, Barrat J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 for management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;100: 753-779
16. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic resistance. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):136-142.
17. Duffy M, Jain S, Harrel N, et al. Albumin and Furosemide Combination for management of edema in nephrotic syndrome : a review of clinical studies. *Cells.* 2015;4:622-630.

18. Derebal VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97(4):664-675.
19. Teplan V, Mengerová O. Dieta a nutriční opatření u chorob ledvin a močových cest. *Mladá fronta ed. Aesculap, Praha 2010.*
20. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid C, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease – an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):840-849.
21. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493.
22. Ceriello A, Praticchi F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):75-84.
23. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98:839-848.
24. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:i48–i55.
25. Imai T, Akimoto T, Ito C, et al. Management of diabetes associated with nephrotic syndrome : therapeutic potential of dapagliflozin for protracted volume retention. *Drug Target Insights.* 2015;9:29-31.
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334.
27. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L et al. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney – from mechanism to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):700-710.
28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
29. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rottve J, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
30. Zavačová D, Václavík J. SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure. *Vnitřní Léč.* 2021;67(8):475-478.

TABULKY PRO PŘEDPLATITELE

Od letoška najdete na webu
Vnitřního lékařství přehledné
tabulky pro vaši praxi –
s každým číslem přibude
nejméně jeden soubor ke stažení.

Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si Vnitřní lékařství
- 2 registrovat se na webu www.casopisvitrnilekarstvi.cz
- 3 přihlásit se jako registrovaný předplatitel – v záložce vlevo se vám objeví tlačítko **Tabulky pro předplatitele**

PREVIZI 2: Incidentalomy štítné žlázy
Vnitřní Léč. 2022;68(7):655-674 <https://doi.org/10.3929/urn:nbn:cz:2022.098>

Management tyreoidálních uzlů

Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Klinický zjevnost	Charakteristika uzlu	Riziko malignity	FNAB	Sledování UZ
Časová expozice	Pravidelný cytosol bez vakuolárního cytosolu	< 1 %	Ne (spíše jako benigní)	bežná vidění, tak a 1 cm, ale ne dříve než za 2 roky
Časová expozice	Časová expozice	< 3 %	Ne (zvaž > 2 cm)	> 0,5 cm za 1-2 roky, pak za 3-5 let
Časová expozice	Časová expozice	5-10 %	Ne (zvaž > 1,5 cm)	Za 1/2-1 rok, pak za 1-2 roky
Časová expozice	Časová expozice	10-20 %	Ne (zvaž > 1,0 cm)	> 1,0 cm (zvaž > 0,5 cm)
Časová expozice	Časová expozice	20-90 %	Ne (zvaž > 1,0 cm)	> 1,0 cm (zvaž > 0,5 cm)

Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ŹS ŹP

Benigní	Větší nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Benigní	Větší nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Benigní	Větší nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce

Skrácený systém podle ACR-TIRADS

Kompozice	Echogenita	Teur	Okraj	Echogenita
Cystický, nebo téměř kompletně cystický uzul	0 bodů	0 bodů	0 bodů	0 bodů
Spongiformní	0 bodů	1 bod	0 bodů	0 bodů
Srdnatý cysticko-solidní	1 bod	2 body	0 bodů	0 bodů
Solidní, nebo téměř kompletně solidní	2 body	3 body	0 bodů	0 bodů

0 bodů → TR 1 (benigní) | 2 body → TR 2 (neuspokojivě) | 3 body → TR 3 (nízká suspekce) | 4-6 bodů → TR 4 (střední suspekce) | 7-9 bodů → TR 5 (vysoká suspekce)

ČASOPIS VITRNÍ LÉKAŘSTVÍ | www.casopisvitrnilekarstvi.cz

Multimorbidní nemocný v intenzivní péči

Marcela Královcová¹, Thomas Karvunidis^{1,2}, Martin Matějovič^{1,2}

¹Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Multimorbidity – současná přítomnost více chronických onemocnění – je u kriticky nemocných velmi častá. Její prevalence je zhruba 40–85 % a trendově se dále zvyšuje. Určitá chronická onemocnění, jako např. diabetes mellitus, obezita, chronické onemocnění srdce, plic, jater či ledvin a malignity, jsou asociovány s vyšším rizikem rozvoje závažných akutních komplikací a tedy i případné potřeby intenzivní péče. Tento přehledový článek shrnuje a diskutuje vybraná specifika péče o multimorbidní kriticky nemocné.

Klíčová slova: multimorbidity, chronické onemocnění, intenzivní péče, orgánové dysfunkce.

Critical care for multimorbid patients

Multimorbidity – the simultaneous presence of several chronic diseases – is very common in the critically ill patients. Its prevalence is roughly 40–85 % and continues to increase further. Certain chronic diseases such as diabetes, obesity, chronic heart, pulmonary, liver or kidney disease and malignancy are associated with higher risk of developing serious acute complications and therefore the possible need for intensive care. This review summarizes and discusses selected specifics of critical care for multimorbid patients.

Key words: multimorbidity, chronic disease, intensive care, organ dysfunction.

Úvod

Multimorbidity, resp. přítomnost dvou a více chronických onemocnění je u kriticky nemocných velmi častá. Dle vybrané populace pacientů se její prevalence pohybuje v širokém rozmezí 40–85 % (1–4), počet těchto nemocných se stále zvyšuje a tento trend lze jednoznačně očekávat i do budoucna. Navíc určitá chronická onemocnění, jako např. diabetes mellitus, chronické onemocnění srdce, plic, jater či ledvin, HIV a malignity, jsou asociována s vyšším rizikem rozvoje významné akutní deteriorace zdravotního stavu – kritického stonání – a tedy i případné potřeby intenzivní péče (5–8). Pojem multimorbidity používáme více v charakteristice chronického zdravotního stavu. Při jeho akutním zhoršení či nové komplikaci označujeme přítomná chronická onemocnění jako komorbidity.

Multimorbidity je heterogenní stav. Stále neexistuje žádný univerzální koncept, který by popisoval zátěž a dopad na jednotlivé pacienty a který by tak poskytoval užitečné a použitelné informace pro léčbu

kriticky nemocných pacientů. Pouhý výčet a součet chronických onemocnění se v tomto ohledu zdá příliš zjednodušující a nepřesný. Je zcela zřejmé, že jedinec s dobře kontrolovanou hypertenzí a osteoporózou (což již naplňuje definici multimorbidity) nebude mít stejná rizika, průběh a výstup z intenzivní péče stejnou prognózu a nebude vyžadovat stejnou úroveň péče jako kriticky nemocný s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a současnou chronickou obstrukční plicní nemocí dependentní na domácí oxygenoterapii (DDOT) (2, 9). Nicméně podrobný rozbor trajektorií nemocných v intenzivní péči (IP) naznačuje, že počet komorbidit přesto hraje určitou roli v predikci klinického průběhu vybraných specifických podskupin pacientů (2, 6, 7). Index (multimorbidity index, MMI) hodnotící významnost jednotlivých chronických onemocnění na přežití nemocných v IP se v retrospektivní studii na více než 442 000 pacientech dokonce ukázal lepším prediktorem krátkodobé i dlouhodobé celkové mortality než odhad odvozený z biomarkerů akutní fyziologie (APACHE) (10). Schopnost multimorbidity

ních pacientů vypořádat se s těžkým stresorem, jakým je kritický stav, však není limitována jen mírou a závažností přidružených chronických chorob, ale významně i jejich křehkostí (frailty), která by měla být vždy vyhodnocena při zvažování přínosu léčby v podmínkách intenzivní péče (11, 12). Je tedy zřejmé, že jakákoliv prognostická rozvaha je vždy kompozitním procesem, zahrnujícím závažnost a reverzibilitu akutního stavu, závažnost a pokročilost chronických komorbidit, křehkost pacienta a jeho přání.

Přítomnost chronických onemocnění přímo ovlivňuje predispozice, průběh a výstup některých sekundárních orgánových komplikací (např. akutního poškození plic – ARDS). Pacienti s komorbiditami mají obecně také mnohem vyšší riziko časného i pozdějšího znovupřijetí do intenzivní péče v rámci jedné hospitalizace (13, 14).

Vybrané fyziologické aspekty multimorbidních pacientů

Fyziologické kompenzační mechanismy většiny multimorbidních pacientů jsou omezeny. V kardiovaskulárním systému jde zejména o omezenou chronotropní a inotropní rezervu jedinců s limitovanou systolickou funkcí; pacienti s diastolickou dysfunkcí jsou zase méně tolerantní k hypovolemii a normální preload je klíčový k udržení dostatečného srdečního výdeje. Omezené rezervy respiračního systému snadno vedou rychlému rozvoji hypoxemie a hyperkapnie a následně alveolární hypoventilace. Stav může vyústit v neočekávaně rychlou zástavu oběhu u pacientů se sníženou respirační a kardiovaskulární rezervou. Situace, kdy akutní problém způsobí dekompenzaci chronických onemocnění u starších a multimorbidních pacientů, je někdy označována jako „geriatrická kaskáda“ (15, 16).

Multimorbidita vystavuje pacienty i riziku kombinace různých typů šokových stavů. Septický šok se může časně komplikovat významnou kardiogenní komponentou (kardiogenním šokem; hypodynamickým fenotypem septického šoku) v důsledku současně probíhající akutní ischemie či špatné hemodynamické tolerance tachyarytmie. Typická pro multimorbidní pacienty je i snížená kognitivní rezerva, kdy zmatečnost či delirantní stav jsou často prvními a vysoce varovnými projevy akutní deteriorace.

Prognostikace multimorbidních nemocných v intenzivní péči

Stanovení prognózy (krátkodobé i dlouhodobé) multimorbidních nemocných v IP je velmi obtížné. Obdobně jako v léčbě i zde postrádáme kvalitní vědecké podklady s doporučení. Vzhledem k tomu, že se skupina multimorbidních a starých nemocných ani zdaleka nemusí překrývat, nemusí pro tyto nemocné platit zavedené obecné prognostické modely či prognostikace založené na „křehkosti“ a „performance statu“ (PS) (17). Naopak, průběh stonání a jeho výsledek může být někdy i překvapující a na první pohled v rozporu s logickými očekáváními: např. nižší mortalita obézních septických nemocných („obesity paradox“) (18) nebo malý vliv aktivní malignity a její léčby na krátkodobou mortalitu v IP (19). Prognózu multimorbidních pacientů v IP ovlivňuje současně akutní onemocnění i vlastní chronické komorbidity.

Management multimorbidních nemocných v intenzivní péči – obecné poznámky a praktický přístup

Přijetí multimorbidního nemocného do IP respektuje obecná doporučení; multimorbidita není kontraindikací per se. Multimorbidní nemocní jsou zpravidla vždy vyřazováni z klinických studií. Dostupných informací a doporučení k této problematice je tedy velmi málo (20). Vzhledem k absenci robustních dat se jako nejlepší jeví komplexní a multidisciplinární péče vycházející z up-to-date znalostí léčby jednotlivých a v danou situaci zásadních komorbidit integrovaná s vysokým standardem intenzivní péče. Standardní a uniformní postup cílený pouze na jedno onemocnění či klinickou situaci velmi často selhává. Je nezbytné včas plánovat komplexní léčebnou strategii a rozsah léčby pro různé klinické scénáře průběhu stonání (agresivní léčba, zadržovaná léčba, paliativní léčba a „end-of-life care“) (2). Cílem a prostředkem je individualizovaná péče s ohledem na konkrétního jedince, okolnosti, preference a cíle jednotlivých pacientů (tzv. „patient-centred“ a „quality-of-life (QoL)-centred care“), včasné plánování léčebných strategií pro různé situace a vývoj stonání („advance care planning“) a stanovení realistických a smysluplných léčebných cílů zahrnující závažnost a reverzibilitu akutního stavu, závažnost a pokročilost chronických komorbidit, křehkost pacienta a jeho přání (2, 21, 22). Zcela nezbytná je dobrá komunikace s nemocným a rodinou/blízkými a samozřejmě i mezioborová spolupráce. Následující doporučení jsou obecná a vychází z dostupných doporučených postupů, recentních literárních zdrojů a postupů dobré klinické praxe.

Hemodynamika:

- ideálně sonograficky kontrolovaná a spíše konzervativní tekutinová léčba (není-li jiný důvod, např. krvácení)
- promptní léčba hypotenze; opožděná korekce hypotenze výrazně zhoršuje mortalitu a morbiditu (nejen) multimorbidních pacientů (multiorgánové selhání, ireverzibilní delirium či redukce kognitivních funkcí)
- důsledná kontrola nepřiměřené srdeční frekvence, zejména tachy-fibrilace síní; aktivní léčba provokujících faktorů (horečka, bolest, infekce, hyperkapnie, acidóza, delirium, léky...)

Oxygenační a ventilační podpora:

- „step-up“ přístup, neurčuje-li klinický kontext jinak: od oxygenoterapie nosními hroty a polomaskou, přes vysokoprůtokovou oxygenaci a neinvazivní ventilaci až po umělou plicní ventilaci
- časná invazivní zajištění dýchacích cest (intubace) a zahájení umělé plicní ventilace ještě před významným vyčerpáním pacienta
- permissivní hypoxie u nemocných s chronickým hypoxickým onemocněním plic (např. CHOPN na DDOT, intersticiální plicní onemocnění apod.)
- permissivní hyperkapnie u nemocných s chronickým hyperkapnickým plicním onemocněním (např. CHOPN)
- minimalizace analgosedace, preferenčně propofol/dexmedetomidin, ne benzodiazepiny

Podpora a náhrada funkce ledvin:

- minimalizace nefrotoxických inzultů (neřešená hypotenze/hypoperfúze, NSAID, COX inhibitory, nefrotoxická antibiotika, opakovaná kontrastní vyšetření) s cílem maximálního zachování reziduální funkce ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD)
- indikace náhrady/podpory funkce ledvin (renal replacement/support therapy, RRT/RST), metoda (intermitentní, kontinuální), modality (hemodialýza, hemofiltrace), dávka, antikoagulace respektuje obecné principy bez ohledu na přidružené chronické komorbidity (23, 24)
- vyvarovat se kanylace podklíčkové žíly (případná perzistující trombóza asociovaná s katetrizací této žíly může v budoucnu znemožnit založení funkční arteriovenózní píštěle)
- terapeutické monitorování hladin léků, kdykoliv je to dostupné

Výživa:

- velmi často malnutrice, sarkopenie, riziko refeeding syndromu
- adekvátní energetická a proteinová alimentace cílená, lépe na adjustovanou tělesnou hmotnost dle aktuálních doporučení (25, 26)
- preference perorálního příjmu či enterální nutriční před parenterální výživou
- dočasné přerušování léčby perorálními antidiabetiky (zejm. metformin); inzulinoterapie
- minimalizace variability glykemie; permissivní mírná hyperglykemie (např. 7–10 mmol/l) a důsledná prevence hypoglykemií

Antimikrobiální léčba:

- časná a adekvátní antimikrobiální léčba; čím závažnější je stav nemocných, tím důležitější je časně zahájení („hit early, hit hard“)
- úprava dávkování při extrémě tělesné hmotnosti, orgánových dysfunkcích (ledviny, játra) a eliminačních podporách (dialýza)
- co nejkratší potřebná doba antimikrobiální léčby s ohledem na klinický stav a případně i dynamiku biomarkerů
- časná a cílená deescalace ATB léčby dle výsledků mikrobiologických vyšetření
- antimikrobiální profylaxe rizikových imunosuprimovaných nemocných

Preventivní a profylaktická léčba:

- prevence „stresového“ poškození gastroduodenální sliznice – inhibitory protonové pumpy, časná perorální výživa či enterální nutriční
- prevence hluboké žilní trombózy (CAVE: žilní katetry) – profylaktická antikoagulační léčba nízkomolekulárními hepariny nebo komprese/bandáže dolních končetin
- prevence dekubitů, prevence neuromyopatie kriticky nemocných – minimalizace sedace a nervosvalové relaxace, kvalitní ošetrovatelská péče, antidekubitární matrace, časná rehabilitace a mobilizace
- terapeutické monitorování hladin léků, kdykoliv je to dostupné
- racionální farmakoterapie – klinický farmakolog, vyvarovat se polyfarmacie

Rehabilitace:

- časná a intenzivní rehabilitace a mobilizace nemocných (i s orgánovými podporami)
- spánkový režim, reorientace, naslouchátka, brýle (prevence a léčba deliria)

Kvalitní post-ICU péče:

- časně rozpoznání nozokomiálních infekcí
- prevence rizik neuromyopatie kriticky nemocných – dekubity, hypoventilace, poruchy polykání
- pokračující adekvátní výživa (energie a zejména protein), aktivní rehabilitace

Diabetes mellitus

Přestože bývá diabetes spojován s vyšší náchylností k infekčním onemocněním (27), není zcela jasné, zda a jak ovlivňuje průběh kritického stonání (28–30). Diabetici mají významně (2–3×) zvýšené riziko rozvoje sepse ve srovnání s běžnou populací. Infekce krevního řečiště, močových cest, kůže a měkkých tkání jsou u nich také častější (5, 29, 31). DM zřejmě sám o sobě není rizikovým faktorem pro vyšší mortalitu u nechirurgických kriticky nemocných (32, 33). Na druhou stranu jedinci s DM v IP mají vyšší morbiditu – vyšší výskyt orgánových poškození, dominantně poškození ledvin, zřejmě v důsledku chronických orgánových dysfunkcí patofyziologicky asociovaných přímo s DM (28, 29, 34).

Častými komplikacemi (nejen) diabetiků v IP jsou hypoglykemie, hyperglykemie a inzulinorezistence. Významná variabilita glykemie v průběhu kritického stonání, zejména sepse a septického šoku, je jedním z faktorů zvyšujících mortalitu (35–37). Zajímavým poznatkem je, že nemocní, kteří mají sice hyperglykemii, ale současně minimální variabilitu hodnot glykemie, mají mortalitu nižší (35). Jedním z důležitých terapeutických cílů je tedy minimalizovat variabilitu glykemie v bezpečném pásmu (např. 7–10 mmol/l) s frekventní monitorací, dočasným vysazením perorálních antidiabetik a jejich nahrazením inzulinoterapií (38). Samostatnou kapitolou jsou pak akutní komplikace DM vedoucí k deterioraci stavu nemocných s nutností jejich přijetí do IP. Pojednání o těchto stavech je nad rámec tohoto sdělení.

Obezita

Tuková tkáň má signifikantní anatomický i (pato)fyziologický význam pro kritické stonání (39). Obezita je dle některých studií asociovaná s lepším přežíváním kritického stonání (18, 40, 41). Významnost tohoto faktu však není jasná – nelze přesně specifikovat, zda se jedná o protektivní vliv obezity jako takové či pouze limitace a nedostatky studií (42, 43).

Změny mechaniky ventilace obézních jedinců mohou vést k hypoventilačnímu syndromu obézních (Pickwickův syndrom) s hypoxií/hypoxemií a hyperkapnií/hyperkapnémií (39, 44). Problematikou může být ventilační podpora kriticky nemocných obézních jedinců. Selhání neinvazivní ventilace (NIV) obličejovou maskou je častější, stejně jako i významná periintubační hypoxie (39, 44, 45). Obezita může dále komplikovat i vlastní konvenční UPV (mechanika dýchání, rezistence hrudníku, atelektázy apod.) i případné ventilační rescue postupy jako pronační poloha či extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO)

(46, 47). Překvapivě nemusí být obezita vždy asociována s obtížným či protražovaným weaningem z UPV ani s vyšším výskytem komplikací tracheostomií (48, 49). Obézní nemocní mají relativně větší incidenci systolické i diastolické dysfunkce LKS (a PKS), plicní hypertenze a fibrilace síní (52, 53). Tyto faktory pak mohou sehrávat důležitou roli v průběhu kritického stonání např. ve smyslu vyšší arytmogenní pohotovosti a hypodynamického fenotypu septického šoku. Obezita je rizikovým faktorem pro CKD i akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) v populaci kriticky nemocných (54–56). Subklinické CKD, intraabdominální hypertenze, alterace imunitní odpovědi a popřípadě změny cirkulujících chemokinů vč. adipokinů jsou jen některé zvažované mechanismy spojující obezitu s poškozením ledvin (55, 56). Velká nadváha může být významně zavádějící (overdiagnosis) v definování AKI na základě diurézy vztažené na tělesnou hmotnost (ml/kg/h) (57). Diagnostika na základě hladiny sérového kreatininu či jeho clearance vykazuje vyšší spolehlivost nebo je třeba k odhadu hodinové diurézy používat ideální či adjustovanou tělesnou hmotnost. Obdobný problém nastává také v preskripci dávky náhrady funkce ledvin (dialýzy; 20–25 ml/kg/h) (58). Obezita je také rizikovým faktorem pro rozvoj infekcí, infekcí krevního proudu, kůže a měkkých tkání a pneumonie (59, 60). Obézní jedinci vykazují známky chronické inflamace, alterace vrozené a adaptivní imunitní odpovědi celulární i protilátkové a jsou vystaveni riziku neadekvátního dávkování antibiotik (44, 61). Čelí tak většímu riziku sekundárních, nozokomiálních infekcí (44, 59).

Dávkování léčiv je zpravidla doporučeno na základě studií na kohortách s normální, resp. průměrnou tělesnou hmotností a aplikace těchto dávkovacích schémat na populaci obézních pacientů může být zavádějící a nepřesná. Obézní mají větší distribuční prostor jak pro lipofilní, tak i pro hydrofilní léčiva a také jejich clearance se může významně lišit (62). Dávkování léků je tedy potřeba přísně individualizovat, a pokud je to jen trochu možné, využít monitorace plazmatických lékových hladin s adekvátní úpravou dávek či dávkovacího intervalu, a to zejména u léků s úzkým terapeutickým oknem či potenciálně významnými nežádoucími účinky předávkování i poddávkování (LMWH, ATB apod.).

Obezita je asociována s vyšším rizikem hluboké žilní trombózy u běžné populace i u populace kriticky nemocných (63). Příčinou může být prokoagulační stav, snížený žilní návrat, intraabdominální hypertenze a také neadekvátní dávka antikoagulační profylaktické léčby (viz výše) (64–66). Ultrasonografická (DUSG) diagnostika je pro obezitu často velkou výzvou (67).

Obtížnější ošetrovatelská péče, polohování, rehabilitace a mobilizace, limitace některých vyšetření (USG, MR apod.) jsou také častěji spojeny s obezitou nemocných v IP. Problematiké může být i zajištění spolehlivého žilního vstupu, resp. kanylace centrální žíly arterie k adekvátní hemodynamické monitoraci a odběru vzorků krve k vyšetření.

Chronické srdeční selhání

Prevalence a délka života nemocných s chronickým srdečním selháním (chronic heart failure, CHF) stoupají (68, 69). Na jejich mortalitě mají v posledních letech stále významnější podíl nekardiální příčiny (až 43 %) a to zejména systémová infekce/sepse (až 55 % z nekardiálních příčin, resp. až 24 % ze všech úmrtí jedinců s CHF) (70). Zhruba 31 % úmrtí je

v důsledku progresu srdečního selhání a přibližně v 16 % je příčinou náhlá srdeční smrt (70). Ať už je příčina deteriorace chronického stavu a následného přijetí nemocných s CHF do IP jakákoliv, jejich trajektorie stonání je významně komplikovanější, pravděpodobnost rozvoje selhání dalších orgánových systémů větší, infekční komplikace častější a mortalita vyšší a časná readmise do IP častější (71). Pro správnou diagnostiku, diferenciální diagnostiku, stratifikaci, terapeutickou rozvahu a sledování jejího efektu je zcela nepostradatelné kvalitní echokardiografické, resp. ultrasonografické vyšetření. Kriticky nemocní jedinci s CHF mají vyšší riziko významné hemodynamické kompromitace a příp. refrakterního šoku, arytmií (iontová dysbalance, lékové interakce, změny QT intervalu apod.), infekčních komplikací (nozokomiální infekce), deliria, polyneuromyopatie, nežádoucích účinků analgesedace (hypotenze, arytmie, delirium) a pozičních traumat (dekubity) než populace kriticky nemocných bez CHF (71).

Primárním terapeutickým cílem je zajištění adekvátní orgánové perfúze a oxygenace a současná léčba vyvolávající příčiny (strukturální onemocnění srdce, ischemická myokardiální léze, arytmie, infekce atd.). Neinvazivní či invazivní ventilace s pozitivním tlakem je modalitou volby u nemocných s CHF a respiračním selháním (např. kardiogenní plicní otok) (72). V současné době obecně přijímaná a doporučená restriktivní strategie tekutinové léčby a resuscitace (např. u pacientů v septickém šoku) je zvláště účelná u jedinců s CHF a to zejména u CHF se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční (LKS) (HFrEF) a měla by být řízena a optimalizována na základě opakovaného dynamického hodnocení volémie, resp. efektu volumoterapie. Noradrenalin je vazopresorem volby i u hypotenzních pacientů s CHF (72). Při zvyšujících se dávkách noradrenalinu je vhodné jej časně kombinovat s vazopresinem, resp. arginin-vazopresinem (AVP), a předcházet tak nežádoucími efekty vysokých dávek noradrenalinu (tachyarytmie, dynamická obstrukce výtokového traktu levé komory apod.). AVP lze rovněž využít při selhání pravé komory srdeční (PKS) pro jeho vazodilatační účinek na plicní cirkulaci (72). Dobutamin je inotropikem volby u nemocných v kardiogenním šoku či kardiogenním v kombinaci s jiným typem šoku (nejčastěji septickým) (72). Opatrnosti při jeho užití je potřeba zvláště u nemocných s (rizikem) tachyarytmií, hypertrofickou kardiomyopatií, probíhající myokardiální ischemií (akutní koronární syndrom) či současnou vazoplegií (např. septický šok). Terapeutický efekt dobutaminu může být významně mitigován u jedinců s chronickou léčbou betablokátory. Alternativou inotropní podpory je levosimendan či milrinon (72). Časná kontrola srdečního rytmu nebo srdeční frekvence může významně přispět ke stabilizaci hemodynamiky. Před užitím potentních antiarytmik či bradykardizující medikace je vhodné eliminovat potenciální (tachy) arytmie-provokující okolnosti (stres, bolest, horečka apod.) (72).

Volba i načasování případné mechanické podpory cirkulace (ECMO, IABP, VAD, TAH) by měly být přísně individualizované s pečlivou selekcí nemocných. I zde je nezbytná úzká mezioborová spolupráce (kardiolog, kardiochirurg, intenzivista, internista). Obdobně to platí i pro výběr a přípravu nemocných k transplantaci srdce. U nemocných s diastolickým srdečním selháním se zachovanou systolickou funkcí LKS je důležitá zejména adekvátní léčba hypertenze a tachykardie; inotropika nejsou u této populace nemocných vhodná/indikovaná (72).

Chronická obstrukční plicní nemoc

Prevalence chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je v populaci poměrně vysoká (10–20 %) (73). Nejčastějším důvodem přijetí nemocných s CHOPN do IP je její akutní exacerbace při plicní infekci (74, 75). Spektrum kauzálních patogenů této populace je odlišné od nemocných bez CHOPN. Virové infekce dýchacích cest jsou velmi často spouštěči exacerbace s komplikující bakteriální ko-infekcí (superinfekcí) s frekventním výskytem multirezistentních patogenů. Tento fakt může být mj. důsledkem odlišné mikrobioty nemocných s CHOPN (76, 77). Jedinci s CHOPN mají vyšší incidenci akutního respiračního selhání a potřeby umělé plicní ventilace (UPV) a také ICU-mortalitu (78). Hospitalizace jedinců s CHOPN v IP je delší, stejně tak i doba UPV a weaning z ní bývá relativně často protražovaný. Relativně častou komplikací bývá i pravostranné srdeční selhání.

Primárním terapeutickým cílem je zajištění adekvátní oxygenace, a to v úvodu i za cenu permissivní hyperkapnie. Cíl oxygenace musí být zvolen realisticky (např. SpO₂ > 85–90 %), a to i s ohledem na chronické hodnoty. Při rychlé normalizaci kapnéemie, u nemocných s chronickou hyperkapnií s metabolickou kompenzací, hrozí riziko významné metabolické alkalózy, a to zejména u pacientů na UPV (79).

Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je velmi častou komorbidity populace kriticky nemocných s prevalencí přesahující 15–20% (80). Nejčastější příčiny přijetí nemocných s CKD do IP jsou shrnuty v tabulce 1. Jedinci s CKD a zejména chronicky dialyzovaní (end-stage kidney disease, ESKD) mají v průběhu kritického stonání vyšší mortalitu a pravděpodobnost opakovaného přijetí do IP po relativně dlouhou dobu (81–83). V porovnání s pacienty s akutním poškozením ledvin vyžadujícím dialýzu je však smrtelnost kriticky nemocných s CKD nižší (83). Dle literárních dat samotné prodělání kritického stonání zásadně neovlivňuje dlouhodobou prognózu pacientů s CKD/ESKD (83). Vyšší incidence infekčních komplikací u CKD a ESKD jsou dány porušenou bariérovou funkcí, abnormální imunitní reaktivitou a také opakovanou expozicí antibiotiky (83, 84).

Z praktického pohledu se u nemocných s CKD/ESKD nedoporučuje zavádění PICC vzhledem k riziku možného vyčerpání míst k příp. založení AVF v budoucnu. Je nezbytné dobře zvažovat užití kontrastních látek při zobrazovacích vyšetřeních a radiointervenčních výkonech pro riziko progresu CKD do ESKD, přičemž přístrojová náhrada, resp. podpora funkce ledvin (konkrétně většinou hemodialýza) po aplikaci kontrastní látky nijak nesnižuje riziko této progresu (85, 86). Obdobně je nutné také zvažovat užití nefrotoických léků (např. ATB) a léků, jejichž farmakokinetiku a farmakodynamiku ovlivňuje poškození ledvin (např. digoxin, některá antiepileptika, virostatika aj.). Dle možností pracoviště a dostupnosti příslušných metod je vhodné využívat monitorace plazmatických koncentrací vybraných léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM) a adjustace dávek léků s ohledem na renální funkce a užití RST.

Zvláštní zmínku zasluhují nemocní po transplantaci ledviny. Míra a biologická povaha jejich imunoalterace/imunosuprese se liší dle načasování po transplantaci a konkrétnímu profilu užití imunosupresivní léčby. Tato skupina nemocných je ve významném riziku roz-

voje závažných infekčních komplikací vč. infekcí oportunních. Mimo adekvátní individualizovanou antimikrobiální léčbu a antimikrobiální profylaxi je potřeba mít na paměti četné lékové interakce používaných imunosupresiv.

Chronické onemocnění jater

Tato populace se vyznačuje významnou morbiditou a mortalitou, zejména v případech akutní dekompenzace chronické hepatopatie. Mortalita může dosahovat až 50–100 % a to zejména v důsledku závažných komplikací, jako je jaterní encefalopatie, gastrointestinální krvácení, hepatorenální syndrom, kardiální dysfunkce a infekční komplikace (87–89). Jednou z nejčastějších komplikací kriticky nemocných hepatopatů je infekce. Příčinou je stav chronické imunodeficiency (90, 91). Vzhledem k těmto skutečnostem je včasné zahájení adekvátní antimikrobiální terapie i případné antimikrobiální profylaxe zásadní (92, 93). Další velmi častým důvodem přijetí hepatopatů do IP je gastrointestinální, resp. varikózní krvácení. I přes adekvátní management má tato komplikace stále vysokou mortalitu (> 30%) (94,95). Optimálním postupem je u těchto pacientů zajištění dýchacích cest intubací, adekvátní analgosedace, přiměřená tekutinová resuscitace, rozumná hemosubstituce (Hb >70 g/l), rozvážná korekce koagulopatie (s ohledem na koagulační

Tab. 1. Přehled akutních komplikací vybraných komorbidit (MALA: laktátová acidóza asociovaná s metforminem; MAC: metabolická acidóza; AKI: akutní poškození ledvin; CKD: chronické onemocnění ledvin)

Komorbidity	Komplikace
diabetes mellitus	hypoglykemie hyperglykemie variabilita glykemií diabetická ketoacidóza hyperosmolální hyperglykemický stav MALA
chronická obstrukční plicní nemoc	hypoxické respirační selhání hypoxicko-hyperkapnické respirační selhání problematičtý weaning z UPV, délka UPV
chronické onemocnění ledvin	přirozená progresse (end-stage disease) metabolické emergence (MAC, hyperkalemie atd.) infekce kardiální dekompenzace, hyperhydratace akutní koronární syndrom a kardiogenní šok plicní otok křeče/epilepsie krvácivé komplikace
chronické onemocnění jater	krvácivé komplikace infekce (spontánní bakteriální peritonitida) hepatorenální interakce jaterní encefalopatie hepatopulmonální interakce adrenální insuficience
obezita	hypoventilační syndrom obézních hypoxické respirační selhání hypoxicko-hyperkapnické respirační selhání problematičtý zajištění dýchacích cest kardiální dekompenzace arytmie AKI/CKD infekční komplikace farmakoterapie prokoagulační stav/hluboká žilní trombóza dekubity problematičtý ošetřování, polohování, kanylace
malignity	viz Tab. 2

homeostázu chronické hepatopatie a příp. prokoagulační stav), anti-mikrobiální profylaxe (ideálně cefalosporin 3. generace) a vazoaktivní terapie s časnou (do 6–12 hodin) endoskopií a (definitivním) ošetřením zdroje krvácení (ligace jícnových varixů) (89, 96). Terlipresin je aktuálně stále jediným vazoaktivním lékem s prokázaným mortalitním benefitem (89, 97). Současně je také vždy potřeba zvážit možnost časného (do 48 hodin) založení transjugulárního portosystémového shuntu (TIPS). Tento postup vykazuje relativně dobrou úspěšnost (selhání v 1 roce cca 3% vs. 50% při konvenční léčbě) a snížení mortality (mortalita v 1 roce 14% vs. 40% při konvenční léčbě), a to bez významného rizika rozvoje jaterní encefalopatie (98).

Akutní poškození ledvin je u kriticky nemocných s pokročilou hepatopatií velmi časté a jeho etiologie je téměř vždy multifaktoriální. Nečastějšími faktory jsou infekce, hypovolemie či hypervolemie, léková nefrotoxicita a hepatorenální syndrom (HRS). Asociace AKI s chronickou hepatopatií zvyšuje krátkodobou mortalitu těchto kriticky nemocných až 10x, významně zvyšuje riziko dalších orgánových postižení a prodlužuje délku hospitalizace (99) 20 ± 8 . Časná kompenzace hepatopatie, optimalizace volemie, kontrola infekce a omezení nefrotoxických inzultů spolu s užitím terlipresinu či analog vazopresinu jsou optimální léčebnou strategií pro nemocné s HRS-AKI (100–102). Náhrada, resp. podpora funkce ledvin (dialýza) je často nezbytná jako „bridging“ terapie.

Maligní onemocnění

Incidence nádorových onemocnění stále roste a současně se zlepšuje jejich léčba a krátkodobá i dlouhodobá prognóza (103, 104). Komplikace alterující vitální funkce přivádí do IP cca 5–10 % nemocných se solidními tumory a cca 15–20 % pacientů s hematologickými malignitami (105–107). Obecná mortalita nemocných s malignitami se příliš neliší od jedinců se závažnými chronickými onemocněními, resp. chronickými orgánovými dysfunkcemi (108). Krátkodobou smrtlost (ICU/in-hospital mortalitu) kriticky nemocných s maligním stonáním dominantně ovlivňuje konkrétní příčina deteriorace stavu a rozsah akutního orgánového poškození a daleko méně pak vlastní přítomnost malignity, její biologické charakteristiky, případná probíhající léčba (chemoterapie) či její případné komplikace (např. neutropenie) (19, 107). Důležité je načasování přijetí do IP a zahájení adekvátní léčby při alteraci vitálních funkcí nemocných s malignitami. Prodlení (cca > 6–12 hod.) je jednoznačně spojeno s vyšší mortalitou této populace kriticky nemocných (111–113). Nejčastější příčinou přijetí nemocných s malignitami do IP je infekce, resp. sepse/septický šok. Další onkologické emergencce a akutní stavy stručně shrnuje tabulka 2. Z orgánových postižení je relativně nejčastější akutní respirační selhání a poškození ledvin.

V průběhu IP se v současné době poměrně často setkáváme se současnou potřebou léčit akutní deterioraci stavu i vlastní nádorové onemocnění, zejména u pacientů s hematologickými malignitami. Chemoterapie a další cílená léčba (imunoterapie, biologika aj.) jsou modalitou s případným kurativním potenciálem a současně četnými riziky závažných komplikací (orgánová toxicita, infekce apod.). Zahájení či pokračování této léčby je však v mnoha případech zcela zásadní ke kontrole maligního onemocnění a tedy s ohledem na prognózu nemocných. Zahájení či pokračování této léčby v průběhu IP je zcela

jistě možné a nepředstavuje zřejmě rizikový faktor vyšší mortality ani u nemocných se systémovou infekcí a s orgánovým postižením (19, 114–116).

Vybrané specifické problémy multimorbidních pacientů v intenzivní péči

Sepse

Prakticky každý multimorbidní pacient je ve zvýšeném riziku sepse. Záludností může být její včasné rozpoznání, protože typické projevy závažných infekcí mohou chybět. Často jsou první symptomy velmi vágní a nespecifické, např. náhlý rozvoj extrémní slabosti, malátnosti, zmatenost či spavosti. I když se léčba sepse u multimorbidních pacientů neliší od stávajících doporučení, některá úskalí je důvodné zmínit. Tekutinová resuscitace by měla být vedena s využitím dynamické monitorace predikce reakce na tekutiny (tzv. preload responsiveness), protože multimorbidní pacienti jsou obvykle ve vyšším riziku jak nedostatečné, tak nadměrné volumexpanze. Tito pacienti jsou i ve vyšším riziku toxicity katecholaminů (např. rozvoj tachyarytmií). I když tvrdá data chybí, snaha o dekatecholaminizaci s časným využitím analogu vazopresinu je obhajitelným přístupem. Multimorbidní pacient může být také častěji nositelem multirezistentních patogenů, které mohou ovlivnit úvodní volbu antibiotik.

Tab. 2. Přehled vybraných onkologických emergencí a akutních stavů (adaptováno dle (117)) (CAR-TC: T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem)

Akutní stavy a emergencce	Příklady
metabolické	hyperkalcemie hyponatremie hypoglykemie syndrom nádorového rozpadu hyperlaktatemie a metabolická acidóza
kardiovaskulární	perikardiální výpotek a srdeční tamponáda syndrom horní duté žíly
neurologické	maligní míšní komprese nitrolební hypertenze
hematologické	hyperviskózní syndrom hyperleukocytóza a leukostáza hematofagocytární syndrom (HLH) trombocytopenie, krvácení
respirační	maligní obstrukce dýchacích cest maligní fluidotorax
infekční	febrilní neutropenie
polékové	alergie a anafylaxe mukozitida extravazace chemoterapeutik cytokin release syndrom komplikace specifické pro konkrétní léčebnou modalitu: např. diferenční syndrom, komplikace léčby biologiky (inhibitory tyrozinkináz, CAR-TC apod.)
potransplantační komplikace	engraftment syndrom reakce štěpu proti hostiteli venookluzivní nemoc posttransplantační trombotická mikroangiopatie
jiné	maligní ascites karzinomatózní lymfangitida

Delirium

Delirium je velmi častou komplikací multimorbidních pacientů a významně negativně ovlivňuje morbiditu i mortalitu. Opatření směřující k prevenci deliria zahrnují minimalizaci analgosedace, preferenci nebenzodiazepinových sedativ (propofol, dexmedetomidin), adekvátní kontrolu bolesti („analgesia first and sedation free strategy“), časnou mobilizaci, frekventní reorientaci, dostatečný spánek, minimalizaci hluku, přítomnost rodiny, omezení restriktivních a invazivních procedur.

Multimorbidní pacient po propuštění z intenzivní péče

Příkladem pacienta na standardní oddělení aktivní prevence a časná identifikace komplikací nekončí. Naopak mnoho komplikací se vyskytuje právě během několika prvních dní po překlade. Nejčastějšími jsou nozokomiální infekce (pozor na všechny vstupy – katetry), delirium, arytmie, srdeční selhání, hypoventilace. Zejména multimorbidní pacient

z intenzivní péče je ohrožen důsledky polyneuropatie kriticky nemocných s imobilizací, dekubity, hypoventilací, poruchami polykání (riziko aspirace). Nejen z tohoto pohledu by jako mezistupeň („step down“) byla vhodná intermediární péče (jednotky/lůžka intermediární péče). Velkou pozornost zasluhuje pokračující výživa a aktivní rehabilitace.

Závěr

Multimorbidní pacienti tvoří v současné době majoritu populace kriticky nemocných a jejich počty budou i nadále růst. V intenzivní péči se tak stále více prolíná problematika akutní deteriorace zdravotního stavu či dokonce vitálních funkcí s chronickými onemocněními a orgánovými dysfunkcemi. S ohledem na obrovskou heterogenitu této populace je zřejmě správnou cestou intenzivní péči o tyto nemocné přísně individualizovat (pacient-centred care, QoL-centred care) a využít možnosti prediktivního a prognostického „enrichmentu“ a multioborové spolupráce.

LITERATURA

1. Simpson A, Puxty K, McLoone P, et al. Comorbidity and survival after admission to the intensive care unit: A population-based study of 41,230 patients. *J Intensive Care Soc.* 2021;22(2):143-51.
2. Beil M, Flaatten H, Guidet B, et al. The management of multi-morbidity in elderly patients: Ready yet for precision medicine in intensive care? *Crit Care.* 2021;25(1):330.
3. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Prim.* 2022;8(1):48.
4. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J comorbidity.* 2019;9:2235042X19870934.
5. Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006;129(6):1432-40.
6. Hodgin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des.* 2008;14(19):1833-9.
7. Shappell C, Rhee C, Klompas M. Update on Sepsis Epidemiology in the Era of COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(1):173-84.
8. Miller PE, Thomas A, Breen TJ, et al. Prevalence of Noncardiac Multimorbidity in Patients Admitted to Two Cardiac Intensive Care Units and Their Association with Mortality. *Am J Med.* 2021;134(5):653-661.e5.
9. The Academy of Medical Sciences. Multi-morbidity: a priority for global health research. 2018. <https://acmedsci.ac.uk/fledownload/82222577>.
10. Min H, Avramovic S, Wojtusiak J, et al. A Comprehensive Multimorbidity Index for Predicting Mortality in Intensive Care Unit Patients. *J Palliat Med.* 2017;20(1):35-41.
11. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med.* 2020;46(1):57-69.
12. Nielsen AB, Thorsen-Meyer H-C, Belling K, et al. Survival prediction in intensive-care units based on aggregation of long-term disease history and acute physiology: a retrospective study of the Danish National Patient Registry and electronic patient records. *Lancet Digit Heal.* 2019;1(2):e78-89.
13. Paratz J, Thomas P, Adsett J. Re-admission to intensive care: identification of risk factors. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther.* 2005;10(3):154-63.
14. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, et al. The effect of comorbidities on risk of intensive care readmission during the same hospitalization: a linked data cohort study. *J Crit Care.* 2009;24(1):101-7.
15. Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, et al. Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132909.
16. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, et al. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(2):e6-32.
17. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open.* 2015;5(2):e006413.
18. Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, et al. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med.* 2019;47(5):643-50.
19. Karvunidis T, Lysak D, Matejovic M. Dospely onkologicky nemocny v intenzivni peci. Je jiz cas rici „ano, zvazime to“ nez rikat „ne“?! Anesteziol a Intenziv Med [Internet]. 2017;28(6):346-53.
20. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2149-61.
21. Kivelitz L, Schäfer J, Kanat M, et al. Patient-Centeredness in Older Adults With Multimorbidity: Results of an Online Expert Delphi Study. *Gerontologist.* 2021;61(7):1008-18.
22. McNelly AS, Flower L, Stephens TJ, et al. Attitudes of multimorbid patients to surviving future acute illness and subsequent functional disability: A systematic review. *medRxiv [Internet].* 2020;1.
23. Wald R, Beaubien-Souligny W, et al. Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1368-81.
24. Boyer N, Horne K, Selby NM, et al. Renal medicine in the intensive care unit: a narrative review. *Anaesthesia.* 2023; 11; doi:10.1111/anae.15964.
25. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
26. Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(1):12-41.
27. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
28. Graham BB, Keniston A, Gajic O, et al. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38(1):16-24.
29. Stegenga ME, Vincent J-L, Vail GM, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):539-45.
30. Vincent J-L, Preiser J-C, Sprung CL, et al. Insulin-treated diabetes is not associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2010;14(1):R12.
31. Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A, et al. Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):448-54.
32. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, et al. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest.* 2005;128(5):3109-16.
33. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, et al. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2772-7.
34. Esper AM, Moss M, Martin GS. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care.* 2009;13(1):R18.
35. Ali NA, O'Brien JMJ, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2316-21.
36. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1292-301.
37. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838-42.
38. Boord JB, Graber AL, Christman JW, et al. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1763-7.
39. Anderson MR, Shashaty MG. Impact of Obesity in Critical Illness. *Chest.* 2021;160(6):2135-45.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Specifika diagnostiky a léčby multimorbidních pacientů

Zdeněk Monhart^{1,2}

¹Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

To, v čem jsme jako internisté jedineční, je schopnost postarat se komplexně o pacienty, kteří nestonají pouze s jednou nemocí, ale mají onemocnění více, zpravidla celou řadu. Tato kompetence je podstatou našeho oboru bez ohledu na to, zda pracujeme v nemocnicích nebo v ambulancích. Definice internisty je podle české Wikipedie následující: „Internisté jsou kvalifikováni k tomu, aby řešili obtížné diagnostické problémy a léčili závažná chronická onemocnění včetně situací, kdy se projeví několik různých chorob najednou“. Mezi základní dovednosti internisty musí patřit schopnost identifikovat multimorbidního nemocného a následně používat vhodné diagnostické, a především léčebné postupy. Ty musí zohledňovat komplexnost zdravotních problémů pacienta, tedy kromě přítomnosti dalších diagnóz a stavu pacienta především složení a rozsah užívané medikace. Multimorbidita je kromě snížené kvality života a vyšší mortality charakteristická také větším počtem aplikovaných léčebných postupů – v podmínkách interní medicíny především polyfarmakoterapií. Z toho plyne vyšší riziko lékových interakcí jak při chronické léčbě, tak v akutních situacích. Kromě možných lékových interakcí je potřeba znát zásady bezpečné farmakoterapie, vědět, které léky bychom měli preferovat, a kterým se vyhnout. Při rozhodování nám mohou pomoci ověřené nástroje pro výběr vhodné medikace, jako je například START/STOPP systém. Průběžně je také nutné posuzovat, zda všechny dosud předepisované léky jsou stále nezbytně nutné, a v oprávněných případech zvažovat redukcí podávané medikace.

Klíčová slova: multimorbidita, polypragmazie, deprescribing.

Clinical assessment and management of patients with multimorbidity

Internal medicine specialists, also known as general internal medicine specialists are specialist physicians trained to manage particularly complex or multisystem disease conditions that single-organ-disease specialists may not be trained to deal with. The management of multimorbidity, however, is often complex, and requires specific clinical skills and corresponding experience in appropriate diagnostic and therapeutic procedures. Multimorbidity is associated with a decline in many aspects of health and in consequence with an increase in hospital admissions, polypharmacy, and use of health care and social resources. When prescribing medicine to patients with multimorbidity, all the risks and benefits, as well as possible interactions should be carefully considered. The prescription appropriateness can be assessed by validated tools like STOPP-START criteria. Beneficial part of good prescribing is deprescribing – planned and supervised process of dose reduction or withdrawal of medications that are no longer needed in the circumstances of the patient.

Key words: multimorbidity, polypharmacy, deprescribing.

Specifika diagnostiky u multimorbidních pacientů

Diagnostika jednotlivých onemocnění u pacientů s multimorbiditou může být ovlivněna více faktory. V principu samozřejmě vychází ze

standardních diagnostických postupů a diagnostických kritérií jednotlivých onemocnění. U multimorbidních nemocných nemusí být ale vše tak jednoduché, protože současná přítomnost jednoho onemocnění může ovlivňovat charakter příznaků onemocnění jiného – například

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo

monhartz@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(3):173-180

Článek přijat redakcí: 6. 3. 2023

Článek přijat po recenzích: 11. 4. 2023

bezbolestná ischemie myokardu u diabetiků. Navíc je řada z nich v kategorii geriatrických pacientů, kteří zvláště často stonají s nevýraznými či atypickými příznaky ve srovnání s mladší populací (1). Tento aspekt neplatí samozřejmě pouze pro kardiovaskulární onemocnění. A nejen u akutních stavů vídáme u polymorbidních pacientů vyššího věku atypické průběhy nebo nevýrazné symptomatologie. Komě nespecificky vyjádřených příznaků např. u náhlých příhod břišních nebo u infekčních onemocnění se jedná také o chroničtější stavy, jako je anémie, hypotyreóza apod. Při diagnostickém procesu dále musíme mít na paměti pravděpodobnost výskytu určitých diagnóz v konkrétních věkových skupinách a aktivně po nich pátrat, i když pacient nemá žádné symptomy daného onemocnění. V rámci kardiovaskulárních onemocnění je takovým případem fibrilace síní, kde je doporučen aktivní screening u osob starších 65 let (2). Další zásadou diagnostiky u multimorbidních pacientů je skutečnost, že se jednotlivé choroby mohou navzájem kauzálně podmiňovat. Po chorobách logicky souvisejících bychom tedy měli cíleně pátrat a přítomnost již známých diagnóz nás tedy vede k suspekci na související a společně se vyskytující onemocnění. U pacienta s diabetem, hypertenzí a dyslipidemií budeme samozřejmě uvažovat o onemocnění koronárních tepen, i když byl dosud bez příznaků. U pacienta se známým chronickým koronárním syndromem budeme myslet také na možné projevy aterosklerózy v jiných lokalitách, které mohou být dosud klinicky němé. Případný nález stenóz magistralních mozkových tepen či starších ischemických ložisek na CT či MR mozku bude představovat nejen další diagnózu, ale může mít také další diagnostické, a především terapeutické konsekvence, které mohou pozitivně ovlivnit prognózu pacienta. V takovém případě budeme pátrat po přítomnosti rizikových faktorů aterosklerózy a vylučovat paroxyzmální fibrilaci síní. A v rámci rozvahy nad vzájemnými interakcemi jednotlivých onemocnění musíme také myslet na možnost ovlivnění některých parametrů (krevní tlak, glykemie) léčbou jiných onemocnění (například kortikosteroidy). Dalším specifickým aspektem v diagnostice multimorbidity je skutečnost, že bychom se neměli soustředit pouze na somatické příznaky a onemocnění. Především u pacientů ve vyšším věku (ale nejen u nich) se setkáváme s mentálními problémy, jako jsou demence, deprese, deliria apod. (3, 4). Na multimorbiditě se podle současného chápání rozhodně podílejí také komplexní problémy, jako je stařecká křehkost, přítomnost chronické bolesti různé etiologie, smyslové omezení (problémy se zrakem a sluchem) a dále také užívání alkoholu nebo jiných návykových látek.

Diagnostika multimorbidity a hodnocení její závažnosti

Multimorbiditu diagnostikujeme u naprosté většiny nemocných, kteří jsou v dispenzární péči internistů, pokud použijeme definici přítomnosti 2 nebo více chronických souběžně přítomných onemocnění u jednoho jedince buď bez příčinné souvislosti, nebo chorob navzájem se kauzálně podmiňujících (5). Současně by měla platit podmínka, že žádnou z koexistujících nemocí nelze definovat jako ústřední vůči ostatním. Pro stanovení multimorbidity jako takové u daného pacienta můžeme samozřejmě použít prostý výčet onemocnění, která u něj diagnostikujeme, nebo která zjistíme z jeho dokumentace. K jednoznačné

diagnostice, resp. zhodnocení závažnosti a prognostického dopadu multimorbidity pak lze použít řadu mezinárodně uznávaných skórovacích systémů (6). Tyto škály jsou založeny buď na počtu (a závažnosti) přítomných diagnóz u daného pacienta, nebo na počtu užívaných léků. Pro použití těchto skórovacích systémů mají zdravotníci zpravidla k dispozici záznamy pacienta, ze kterých je možno čerpat výčet vyskytujících se diagnóz a jejich intenzitu, nutnost farmakoterapie apod. Dosud využívané indexy mohou být také využity k odhadu vlivu multimorbidity na osud pacienta a také na odhad potřeb využití zdravotní péče v budoucnu (7). Jako příklad jsou následně uvedeny některé z nich.

Kaplan-Feinstein index (KFI) byl poprvé publikován jako systém hodnocení prognostický vliv současně přítomných komorbidit na mortalitu pacientů s diabetem mellitem. Tento systém byl primárně navržen jako prospektivně využitelná metoda na odhad rizika mortality způsobené komorbiditami využitelná v longitudinálních studiích (8) (Obr. 1).

Charlson comorbidity index (CCI) zahrnuje 19 různých komorbidit a sleduje stupně jejich závažnosti. Také tento skórovací systém je validován jako prediktor mortality v závislosti na počtu a tíži přítomných komorbidit (9).

Cumulative Index Illness Rating Scale (CIRS) hodnotí přítomnost onemocnění 14 orgánových systémů a jejich intenzitu. Stejně jako předchozí byl validován jako prediktor mortality v závislosti na počtu a tíži přítomných komorbidit (10).

Jistou výhradou k především nejstarším výše uvedeným skórovacím systémům může být, že jejich škály zpravidla neobsahují „měkké diagnózy“ – tedy především stařeckou křehkost, a také nezahrnují sociální problematiku pacienta (míru sociální deprivace).

Predicting Emergency Admissions Over the Next Year (PEONY) je prognostický nástroj, který hodnotí riziko neplánované hospitalizace pacientů s multimorbiditou. Podle tohoto skóre patří mezi prediktory neplánované hospitalizace vyšší věk a mužské pohlaví, počet a délka předchozích hospitalizací. Dalšími faktory, které zvyšují riziko hospitalizace polymorbidních pacientů, jsou chronicky užívané léky (analgetika, nitráty, diuretika apod.) a také z našeho pohledu spíše „nezdravotnická“ charakteristika – vyšší stupeň sociální deprivace (11).

QAdmissions je pomůcka pro stanovení rizika nutnosti neplánované hospitalizace. Ze zdravotních dat jsou zahrnuty somatické i mentální komorbidity a dále užívané léky (nesteroidní antiflogistika, antikoagulancia, kortikosteroidy a psychofarmaka). Z dalších faktorů prognózu pacienta ovlivňuje abúzus (alkohol, cigarety) a jeho věk a socioekonomický status (12) (Obr. 2).

Chronic Disease Score (CDS) je příkladem skórovacího systému polymorbidních nemocných, který je založen na analýze předepsané medikace v průběhu posledního roku (případně posledních 6 měsíců). Po zohlednění dalších faktorů (např. věk, pohlaví) může přispět k predikci nutnosti hospitalizace nebo úmrtí v průběhu následujícího roku (13).

Specifika léčby multimorbidních pacientů

Zásadou léčby pacientů s multimorbiditou je komplexní a uvážlivý terapeutický přístup. Komplexní v tom smyslu, že musí zohledňovat jak celkový zdravotní stav, tak preference pacienta, uvážlivý v tom smyslu, aby naše terapeutické snahy byly přiměřené stavu a prognóze pacienta.

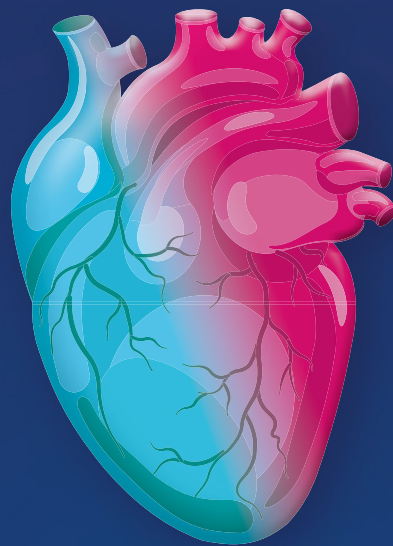
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně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



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-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.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Obr. 1. Kaplan-Feinstein Index

ORGAN, SYSTEM OR CONDITION	SEVERITY
1. Hypertension	0-1-2-3
2. Cardiac system	0-1-2-3
3. Brain or nervous system	0-1-2-3
4. Respiratory system	0-1-2-3
5. Renal system	0-1-2-3
6. Hepatic system	0-1-2-3
7. Gastrointestinal system	0-1-2-3
8. Peripheral vascular system	0-1-2-3
9. Malignant tumor	0-1-2-3
10. Locomotor impairment	0-1-2-3
11. Alcoholism	0-1-2-3
12. Miscellaneous	0-1-2-3

Score, depending on the extent to which organs/systems are affected by disease: 0 = Absence of disease; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = serious.

Source: Kaplan MH, Feinstein AR. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1973; 22(3):160-174.

Současné je důležitá také komplexní znalost všech onemocnění pacienta, jejich stadia a dynamiky. Fragmentace péče mezi „orgánové“ specialisty může být pro komplikované pacienty s multimorbiditou škodlivá, protože je zatížena rizikem izolovaného pohledu na jednotlivá přítomná onemocnění, bez znalosti dalších zdravotních problémů pacienta, a především bez zohlednění současně užívané komedikace. Z tohoto pohledu je stále důležitá úloha ambulantního internisty jako specialisty poskytujícího komplexnější pohled na multimorbidního pacienta než logicky zúžený přístup diabetologa, gastroenterologa, či kardiologa. Také v případech akutní hospitalizace by se měl pacient s multimorbiditou setkat s „generalistou“, tedy v podmínkách našeho systému postgraduálního vzdělávání opět s všeobecným nemocničním internistou (14). Faktorů, které budou ovlivňovat rozhodování lékaře o formě léčby, volbě medikace, jejím dávkování a terapeutických cílech, je celá řada. Zohledňujeme věk, tělesnou hmotnost a stavbu, schopnost biotransformace a eliminace léčiv (tedy především přítomnost orgánových dysfunkcí, v první řadě možnou renální insuficienci). Přítomnost souběžných onemocnění bude důležitá pro výskyt možných nežádoucích účinků, a zcela zásadní je další užívaná medikace s potenciálem lékových interakcí různých typů. U multimorbidních pacientů navíc představuje farmakoterapie somatických onemocnění jen jednu ze složek léčebného přístupu. V rámci komplexní péče musíme zohledňovat již zmíněnou skutečnost, že u chronicky nemocných pacientů je častý souběh mezi problémy somatickými a mentálními (15). V rámci celkového managementu pacienta s multimorbiditou proto musíme vždy myslet také na možnou přítomnost deprese a anxiety. Tyto faktory často souvisí s chronickými somatickými obtížemi, které jsou u pacienta přítomny, mohou jimi být vyvolány a současně negativně ovlivňují spolupráci pacienta při léčbě, adherenci k terapii apod. Proto bychom jejich možný výskyt měli vždy zvažovat (16). Další diagnózou, která by neměla uniknout naší pozornosti, je chronická bolest. Ta může být často hlavním subjektivním problémem multimorbidního pacienta, a stejně jako dříve zmíněná deprese či anxiety i chronická bolest může negativně ovlivňovat komplexní zdravotní stav (17). Lepší management chronické bolesti může pozitivně ovlivnit nejen funkční kapacitu a kvalitu života pacienta, ale také různými mechanismy dokáže

Obr. 2. QAdmission

About the person

Age (18-100):

Sex: Male Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Necessary information

Strategic health authority:

Smoking status:

Alcohol status:

Emergency admissions in the last year:

diabetes:

Heart attack, angina, stroke or TIA?

Atrial fibrillation?

Congestive cardiac failure?

Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?

Venous thrombo-embolism?

Cancer?

Asthma or COPD?

Dementia?

Learning disabilities?

Falls?

Epilepsy?

Manic depression or schizophrenia?

Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea, blind loop syndrome?

Chronic liver/pancreatic disease?

Blood tests

Abnormal LFTs (GGT, ALT or bilirubin more than 3 times normal)?

Anaemia (hb under 11g/dl)?

Platelets > 480?

Drugs

taking anticoagulants (eg warfarin)?

taking antidepressants?

taking antipsychotics?

taking anti-inflammatory painkillers (NSAIDS)?

taking steroid tablets regularly?

Leave blank if unknown

Body mass index

Height (cm):

Weight (kg):

zlepšit kontrolu některých dalších komorbidit. Nepřítomnost nebo alespoň dobrá kontrola chronické bolesti umožní pacientovi větší rozsah fyzické aktivity. Tu pacientům doporučujeme v rámci komplexní léčby jiných onemocnění, ať už kardiovaskulárních, či metabolických (obezita, diabetes mellitus, osteoporóza). Rovněž relativně malé a „banální“ inter-

vence (např. použití pomůček zlepšení zraku či sluchu) pozitivně ovlivní kvalitu života pacienta. Součástí péče o pacienta s multimorbiditou je i spolupráce s rodinou, vyhodnocení jeho zázemí. Dlouhodobé stonání je vždy i problémem bio-psycho-sociálním. Součástí péče o závažně multimorbidního pacienta je proto také případná indikace návštěvní, denní, nebo pobytové ošetrovatelské péče.

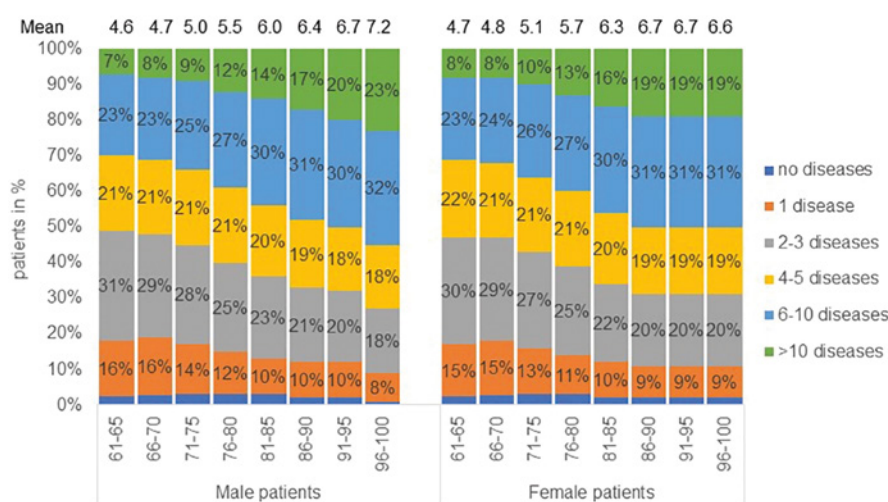
Většina pacientů, kteří trpí některým chronickým onemocněním, nemávají toto onemocnění izolovaně, a naplní tedy definici multimorbidity. Většina existujících doporučených postupů je však vytvářena specialisty z jednotlivých medicínských oborů (za interní odbornosti např. kardiologie, nefrologie, revmatologie, diabetologie atd.). Proto některá z doporučení nemusejí zohledňovat častou multimorbiditu pacientů a také polypragmazií, která ji logicky doprovází. Další komplikací pro adaptaci doporučených postupů u multimorbidních pacientů je skutečnost, že guidelines pro léčbu jednotlivých diagnóz samozřejmě vycházejí především z výsledků klinických hodnocení. Populace zahrnutá do většiny klinických hodnocení, jejichž výsledky představují podklady pro „evidence-based“ medicínu, je však bohužel populací selektovanou. Důvodem jsou jak zařazovací a vyřazovací kritéria studií, tak přístup

studijních lékařů k pacientům s multimorbiditou. Některé komorbidity neumožňují pacienta do studií zařadit (často je to závažnější stupeň renální insuficience). Závažnější multimorbidita pacientů je bohužel také faktorem diskriminujícím z pohledu investigátorů – tito pacienti mají častěji akutní zhoršení zdravotního stavu, včetně neplánovaných hospitalizací, a jsou z hlediska studijního lékaře obecně „náročnější“. Při volbě terapeutických postupů u pacientů s multimorbiditou tedy nelze slepě následovat doporučené postupy, ale musíme zohlednit další přítomná onemocnění a léčbu individualizovat. Rizikem je především nadměrná zátěž pacienta, vysoký počet současně užívané medikace, a také možné nežádoucí účinky léčby, které mohou ve svém důsledku pacienta spíše poškodit (18, 19). Přesná doporučení pro léčebné postupy pro všechny možné kombinace chronických onemocnění budou těžko někdy k dispozici, ale je pozitivní, že řada recentně publikovaných guidelines již na multimorbidní pacienty a seniory myslí, a specifika léčby v těchto situacích zohledňuje (20).

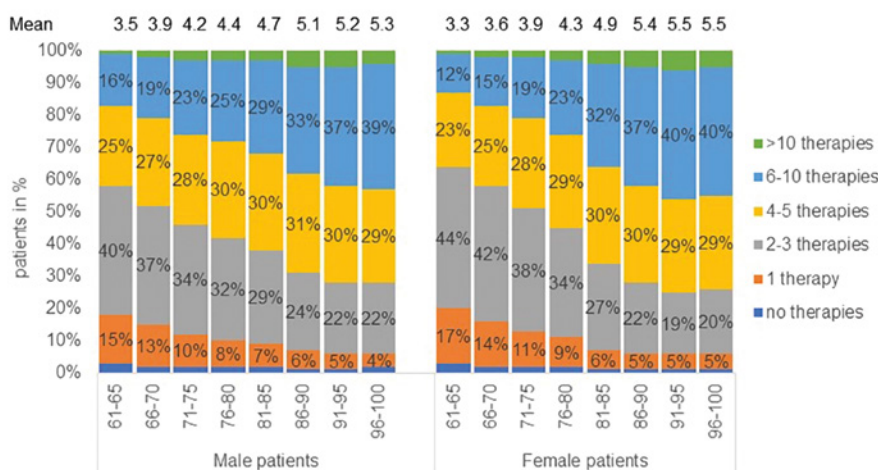
S multimorbiditou úzce souvisí také problematika polypragmazií (21) (Obr. 3). Nejčastější definice polypragmazií je současné užívání 5 léčiv a excesivní polypragmazií (polypharmacy) je definována jako

Obr. 3. Multimorbidita a polypragmazií (21)

Distribution of the number of chronic diseases by age in men and women



Distribution of the number of prescribed drugs by age in men and women



současné užívání 10 léčiv ve stejné době (22). Předepisování (a užívání) velkého počtu různých léků se však u multimorbidních pacientů zpravidla nevyhne. Musíme mít ale na paměti, že byla opakovaně prokázána závislost mezi počtem současně podávaných léků a výskytem nežádoucích účinků, výskytem závažných lékových interakcí, vyšším výskytem křehkosti, ale především nutností hospitalizace pacientů nebo úmrtí (23) (Obr. 4). Vztah mezi polypragmazií a horší prognózou pacientů nelze zjednodušeně interpretovat tak, že polypragmázie sama o sobě je primární příčinou špatného osudu pacientů, kteří užívají větší počet léků současně. Je spíše markerem horší prognózy multimorbidních pacientů, jejichž stav vyžaduje léčbu mnoha léky najednou. Tuto skutečnost potvrzuje fakt, že množství souběžně užívaných léčiv vstupuje do již dříve zmíněných prognostických nástrojů pro odhad rizika hospitalizace a mortality (CDS, MDBI, PEONY, QAdmission). Tuto skutečnost ale nelze zjednodušeně interpretovat tak, že souběžná medikace větším počtem léků je vždy chybná a znamená tedy špatnou péči (24). Musíme však rozlišovat, zda je seznam užívaných léků přiměřený, nebo nepřiměřený celkovému stavu pacienta, a také zda je adekvátní s ohledem na terape-

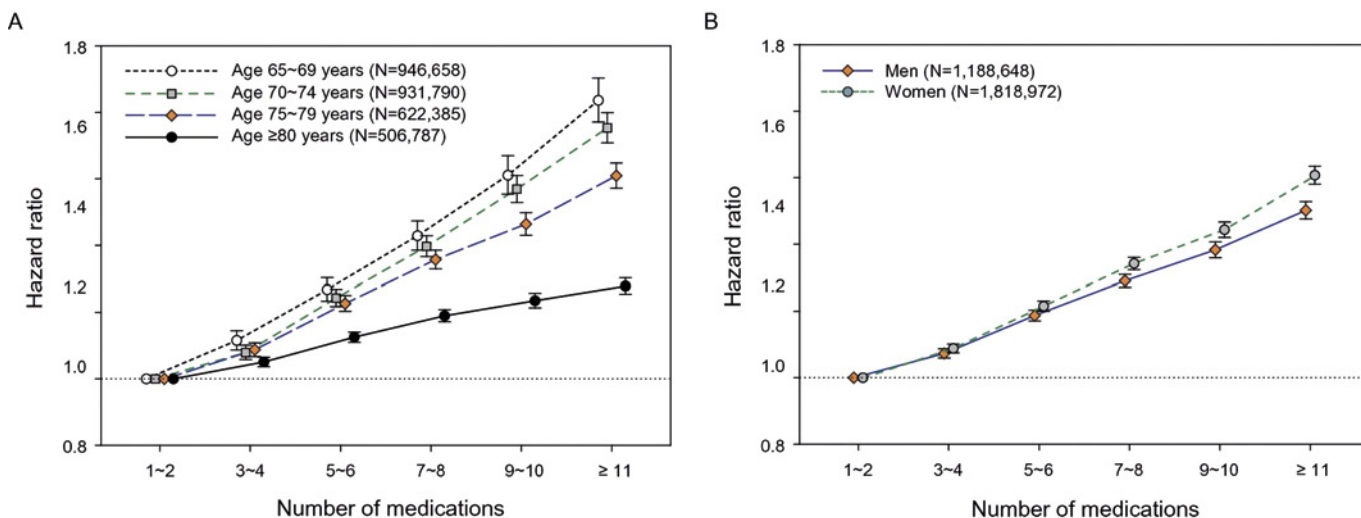
utické cíle, které chceme dosáhnout. Často to není vůbec jednoduchá úvaha a vyžaduje pečlivé zhodnocení řady faktorů – posouzení jasné indikace léku pro daného pacienta v konkrétní situaci, stanovení vhodné dávky, zvážení možných nežádoucích účinků, efektu léčby až po úvahu o možnostech alternativní léčby farmakologické a nefarmakologické, včetně jiných cest podání léku.

Jak bezpečně léčit pacienty s multimorbiditou

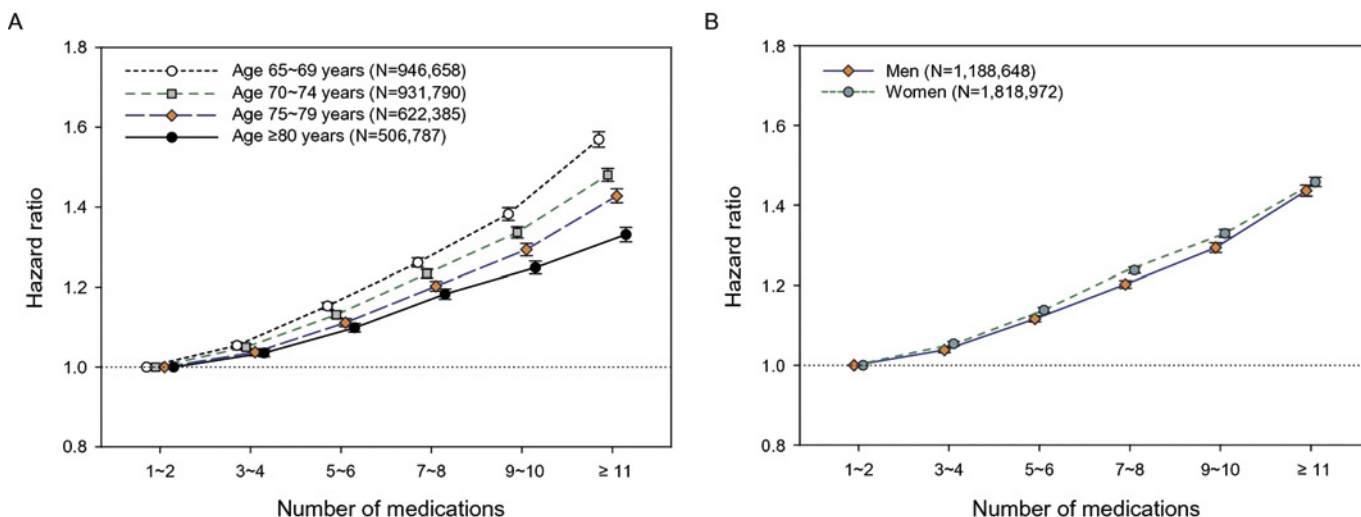
Pro vedení farmakoterapie u multimorbidních pacientů můžeme kromě naší klinické úvahy (a zohlednění kontraindikací a potenciálních interakcí) též využívat některé stratifikační systémy rozdělující léky podle jejich bezpečnosti pro rizikové populace pacientů. Tyto nástroje byly sice primárně vyvinuty pro posouzení vhodnosti daných léků v populaci pacientů vyššího věku (Beersova kritéria pro pacienty nad 65 let věku), a pro tuto populaci byly také validovány. Nicméně většina multimorbidních pacientů, se kterými se setkáváme, do této věkové skupiny již patří.

Beersova kritéria se snaží identifikovat léky nebo lékové skupiny, které by neměly být předepisovány pacientům ve vyšším věku. Tato kritéria byla

Obr. 4. Vztah mezi počtem denně užívaných léků a rizikem úmrtí podle věku (A) a pohlaví (B) (23)



Obr. 5. Vztah mezi počtem denně užívaných léků a rizikem hospitalizace podle věku (A) a pohlaví (B) (23)



poprvé publikována v roce 1991 a každé 3 roky probíhá jejich aktualizace v gesci Americké geriatrické společnosti. Tento seznam zahrnuje velký počet léků, které jsou potenciálně nevhodné u pacientů nad 65 let věku, případně by měly být v této skupině pacientů používány s maximální opatrností (25).

Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET) je dalším nástrojem využitelným pro bezpečnou farmakoterapii u seniorů. Zahrnuje 14 kombinací léků, které není vhodné používat s ohledem na věk či další onemocnění pacienta (26).

Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) je nástroj, který je koncipován jinak než předchozí – indikuje vhodnost zahájit potenciálně prospěšnou léčbu. Na rozdíl od předchozích nástrojů není postaven na konceptu rizikových léků. Nepodání léku s jednoznačným profitem pro pacienta je totiž chybou stejně jako podávání nevhodné medikace. Kritéria START zahrnují léky a klinické situace, kdy by měla být medikace nasazena – opět validována pro pacienty nad 65 let věku (27).

Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) jsou kritéria, která jsou opět určena pro posouzení nevhodné preskripce u starších osob. Identifikují nevhodná léčiva v různých klinických situacích nebo kombinacích s jinou medikací – opět pro populaci nad 65 let věku. Optimální je současné použití s předchozím screeningovým nástrojem – tedy současné použití START/STOPP systému (28).

Fit FOR The Aged (FORTA) je systém klasifikace léčiv zavedený v roce 2008, aby pomohl lékařům optimalizovat a upřednostňovat používání vhodných léků u pacientů nad 65 let věku. Tento systém kombinuje pozitivní a negativní hodnocení farmak pro danou skupinu pacientů. Léky získávají hodnocení na základě jejich přínosu, rizika a vhodnosti pro každodenní použití u starších pacientů. Hodnocení léků A znamená velmi prospěšné (testováno ve velkých klinických studiích u starší populace s jasně pozitivním poměrem přínosu a rizika), B – prospěšné (důkazy o užitečnosti u starší populace, ale nevýhody ohledně účinnosti nebo vedlejších účinků), C – sporné (léky s neutrálním nebo negativním poměrem přínosu a rizika u starší populace) a D – nedoporučené. Také tato klasifikace vhodných a nevhodných léků je pravidelně aktualizována (29).

V řadě klinických situací u pacientů s multimorbiditou řešíme otázku smysluplnosti rozsáhlé farmakoterapie, kterou v průběhu času a diagnosticko-terapeutického procesu „nasbírali“. Redukce užívaných léků (deprescribing) je logická součást individualizované, racionální a bezpečné farmakoterapie. Jedná se o aktivní a kontinuální proces, který zahrnuje zvažování nezbytnosti indikace všech současně užívaných léků, hodnocení jejich možných nežádoucích účinků v kontextu dalších přítomných onemocnění a další souběžně užívané medikace. Součástí tohoto procesu je opakované hodnocení terapeutických cílů a celkové prognózy pacienta s multimorbiditou a jednoznačně vždy také zohlednění preferencí pacienta. Bez nadsázky lze napsat, že stejně jako bychom měli na každé návštěvě pacienta zvažovat, zda je jeho účelná medikace kompletní a optimálně dávkovaná (START), měli bychom také medikaci průběžně revidovat

z pohledu vhodnosti a nevhodnosti v aktuální klinické situaci (STOPP). Při optimalizaci medikace se můžeme řídit výše uvedenými doporučeními pro volbu bezpečné medikace pro pacienty ve vyšším věku. Pro vlastní proces deprescribingu je navržena řada postupů, příkladem může být algoritmus CEASE (30).

Confirm current medicines – ověření aktuálně užívané medikace a důvodu jejich podávání,

Estimate risk – posouzení rizika nežádoucího účinku všech užívaných léků,

Assess each medicine – posouzení přínosu a rizika každého z aktuálně užívaných léků z pohledu indikace, efektu a terapeutických cílů,

Sort – stanovení pořadí užívaných léků podle jejich důležitosti pro pacienta a možnosti vysazení,

Eliminate – vysazení zvolené medikace s následným sledováním pacienta (zlepšení stavu, možný rebound fenomén).

V rámci posouzení smysluplné a bezpečné farmakoterapie u pacientů s multimorbiditou, a tedy logicky přítomnou polypragmazií, je velmi důležitá úloha klinického farmaceuta. Jeho dostupnost by měla být standardem pro pracoviště akutní i následné lůžkové péče, která pečují o multimorbidní pacienty užívající větší počet léků současně – skutečnost je však jiná. Takto možnost spolupráce v primární péči je však zatím v našich podmínkách bohužel omezená.

Závěr

Vnitřní lékařství je oborem, který systematicky pečuje o pacienty s přítomností více chronických nemocí najednou. Značnou částí náplně naší práce je tedy diagnostika a často mnohaletá léčba těchto multimorbidních nemocných, která musí být skutečně komplexní. Pokud chceme být v našem terapeutickém snažení úspěšní, musíme se věnovat nejen našim klasickým „internistickým“ diagnózám, ale také pracovat s dalšími zdravotními problémy – například s depresí či anxiétou, a rovněž s často přítomnou chronickou bolestí u těchto nemocných. Logickým důsledkem mnoha diagnóz u jednoho pacienta je polyfarmakoterapie. Ta by však měla zohledňovat stav pacienta včetně přítomnosti možných orgánových dysfunkcí, a především případné interakce užívané medikace. Také terapeutické cíle musí být individualizované, a mohou se v průběhu času měnit, i s ohledem na preference samotného pacienta. Při volbě bezpečné farmakoterapie u multimorbidních pacientů můžeme využít některé nástroje pro výběr vhodné medikace, jako je například START/STOPP systém. Deprescribing jako racionální redukce užívaných léků je logická součást individualizované, racionální a bezpečné farmakoterapie. Léčba našich pacientů je zpravidla dlouhodobá, jsme jejich průvodci různými stadii chronických onemocnění. Proto musí být vedení farmakoterapie multimorbidních pacientů aktivním a kontinuálním procesem, který obsahuje průběžné zvažování nutnosti užívání všech současně předepisovaných léků a také hodnocení jejich možných nežádoucích účinků v kontextu celkového stavu pacienta.

LITERATURA

1. Ho IS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, et al. Variation in the estimated prevalence of multimorbidity: systematic review and meta-analysis of 193 international studies. *BMJ Open* 2022;12:e057017.

2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management

of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

3. Farmer C, et al. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. BMJ. 2016 Sep 21;354:i4843.

4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. Lancet, 380, 37-43.

5. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. Ann Fam Med. 2009;7(4):357-363.

6. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221-229.

7. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. Ann Fam Med. Mar-Apr 2012;10(2):134-41.

8. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data, J Clin Epidemiol. 1997;50:725-733.

9. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol. 2008;61(12):1234-1240.

10. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc. 2008 Oct;56(10):1926-31.

11. Donnan PT, Dorward DW, Mutch B, et al. Development and validation of a model for predicting emergency admissions over the next year (PEONY): a UK historical cohort study. Archives of Internal Medicine. 2008; 168(13):1416-1422.

12. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of emergency admission to hospital using primary care data: Derivation and validation of QAdmissions score. BMJ Open. 2013 Aug 19;3(8):e003482.

13. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. J Clin Epidemiol. 1992;45(2):197-203.

14. Bernabeu-Wittel M, Para O, Voichovska J, et al; EFIM Multimorbidity Working Group. Competences of internal medicine specialists for the management of patients with multimorbidity. EFIM multimorbidity working group position paper. Eur J Intern Med. 2023 Mar;109:97-106.

15. Lyness JM, Niculescu A, Tu X, et al. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients. Psychosomatics. 2006;47(5):435-9.

16. European guide for management of frailty at individual level including recommendations and roadmap. https://www.advantageja.eu/images/D6.2_EuropeanGuide_Management.pdf

17. Butchart A, Kerr EA, Heisler M, et al. Experience and management of chronic pain among patients with other complex chronic conditions. Clin J Pain. 2009 May;25(4):293-8.

18. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. JAMA. 2005;294:716-24.

19. Guthrie B, Payne K, Alderson P, et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. BMJ. 2012;345:e6341.

20. Leśniak W, Morbidoni L, Dicker D, et al. EFIM Clinical practice guidelines adaptation for internists – an EFIM methodology. Eur J Intern Med. 2020;77:1-5.

21. Kostev K, Jacob L. Multimorbidity and polypharmacy among elderly people followed in general practices in Germany. Eur J Intern Med. 2018 Sep;55:66-68.

22. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230.

23. Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2020 Nov 3;10(1):18964.

24. Burt J, Elmore N, Campbell SM, et al. Developing a measure of polypharmacy appropriateness in primary care: systematic review and expert consensus study. BMC Med. 2018 Jun 13;16(1):91.

25. The 2019 American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694.

26. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, et al. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. Can J Clin Pharmacol. 2000 Summer;7(2):103-7.

27. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) – an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age and Ageing. 36(6):632-638.

28. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Jan;13(1):15-22.

29. Pazan F, Weiss C, Wehling M. FORTA. The FORTA (Fit for The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. Drugs Aging. 2022 Mar;39(3):245-247.

30. Scott IA, Le Couteur DG. Physicians need to take the lead in deprescribing. Intern Med J. 2015 Mar;45(3):352-6.

ON-LINE KURZ

Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

PŘEDNÁŠKY

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

ODBORNÝ GARANT

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

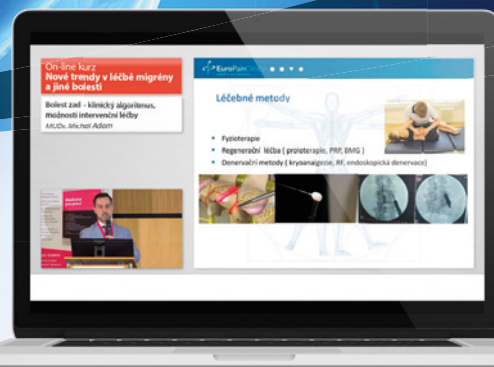
duben 2023
až březen 2024

dostupný na
online.solen.cz

MEDIÁLNÍ
PARTNER

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství



JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav 1. LF UK, Praha

Nejčastější imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění – revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondyloartritida – zaznamenala v posledních letech významný pokrok se zavedením biologické léčby proti cytokinům a imunitním buňkám, ale také proti nitrobuněčným enzymům, konkrétně Janusovým kinázám (JAK). Nitrobuněčná signalizace JAK se aktivuje navázáním různých cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, umožní se aktivace transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) a finálně transkripce genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi. Popsány jsou čtyři Janusovy kinázy: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza-2 (TYK2). V současnosti jsou schválené čtyři JAK inhibitory (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib a filgotinib) pro léčbu revmatoidní artritidy, některé pro léčbu psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy. JAK inhibitory mají různou selektivitu proti jednotlivým kinázám. Některé JAK inhibitory jsou zkoušeny u dalších vzácnějších systémových onemocnění pojiva. Obecnou výhodou JAK inhibitorů je perorální podávání, rychlý nástup účinku a účinnost v monoterapii. Bezpečnostní profil JAK inhibitorů v porovnání s biologickou léčbou se zdá být srovnatelný, častěji se vyskytuje herpes zoster, diskutuje se zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a nádorů u rizikových pacientů. Cílem této práce bude shrnout nejnovější poznatky o JAK inhibitech ve schválených indikacích nejčastějších revmatických onemocnění.

Klíčová slova: imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění, JAK inhibitory, intracelulární signalizace, bezpečnostní profil.

JAK inhibition in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

The most common immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, have reached significant progress in recent years with the introduction of biological therapies targeting cytokines and immune cells, but also small molecules targeting intracellular enzymes, specifically Janus kinases (JAKs). Intracellular JAK signaling is activated by binding various cytokines or growth factors to their respective cellular receptors, leading to the activation of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) and ultimately gene transcription with a pivotal role in innate and adaptive immune responses. Four Janus kinases have been described: JAK1, JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2 (TYK2). Currently, four JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib) are approved for the treatment of rheumatoid arthritis, some for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis as well. JAK inhibitors exhibit varying selectivity against individual kinases. Certain JAK inhibitors are being investigated for other rarer connective tissue diseases. A general advantage of JAK inhibitors is their oral administration, rapid onset of action, and efficacy in monotherapy. The safety profile of JAK inhibitors compared to biological therapies appears to be comparable, with a higher incidence of herpes zoster and discussions about increased occurrence of serious cardiovascular diseases, thromboembolic complications, and malignancies in high-risk patients. The aim of this work is to summarize the latest findings on JAK inhibitors in approved indications for the most common rheumatic diseases.

Key words: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, JAK inhibitors, intracellular signalling, safety profile.

Úvod

Léčba imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění, konkrétně revmatoidní artritidy (RA), axiální spondyloartritidy (axSpA) a psoriatické artritidy (PsA), zaznamenala v posledních více než 20 letech nebývalý pokrok (1–3). Hlavními strůjci těchto změn jsou technologický pokrok a nové poznatky v oblasti imunopatogeneze. Klíčovou roli v patogenezi imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění hrají imunitní buňky a jimi produkované cytokiny, které se již v řadě případů staly léčebným cílem (4). Mezi nejčastěji využívané biologické léky patří monoklonální protilátky namířené proti tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF), k dispozici jsou i protilátky nebo rekombinantní proteiny proti interleukinu (IL)-1, IL-6, IL-12/23, IL-17 nebo IL-23; včetně biologických léků zasahujících na úrovni B-lymfocytů a T-lymfocytů. Velká pozornost se v posledních letech věnuje inhibitorům Janusových kináz (JAK), inovativním léčivým přípravkům, které budou v kontextu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění blíže popsány v tomto přehledovém článku.

Co jsou a jak fungují Janusovy kinázy?

JAK kináza byla poprvé popsána na počátku 90. let minulého století jako jedna z mnoha objevených kináz a zkratka JAK sloužila jako akronym pro „Just Another Kinase“ (5). Její název byl ale původně určen na podkladě podobnosti dvou homologických kinázových domén pojmenovaných podle římského boha dvou tváří Januse (6). Zpočátku nebyla úloha JAK známa a jejich role jako souboru nitrobuněčných enzymů byla odhalena později. Popsány byly čtyři JAK kinázy – JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza 2 (TYK2), které tvoří homodimery nebo heterodimery, jejichž fosforylace umožňuje aktivaci transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Nitrobuněčná signalizační kaskáda JAK/STAT se aktivuje navázáním cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, výsledkem je dimerizace a fosforylace JAK, což umožní navázání transkripčního faktoru STAT k cytoplazmatickému konci receptorového komplexu. Transkripčních faktorů STAT je popsáno sedm, což se podílí na rozličnosti imunitních reakcí. Vazbou na receptorový komplex se STAT aktivuje a následně uvolňuje z komplexu s JAK kinázou, vytváří STAT dimer a přesouvá se do jádra, kde spouští transkripci genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi (Obr. 1) (7).

Úloha JAK v aktivaci imunitních pochodů

V závislosti na přítomnosti cytokinů jsou aktivovány různé JAK kinázy a spouští odlišné kaskády nitrobuněčných reakcí imunitních buněk (Obr. 2) (8).

JAK1 je tvořena převážně lymfoidními buňkami. Po navázání cytokinu na receptor se váže na β podjednotku cytokinového receptoru a přispívá k dimerizaci JAK1 s jednotlivými členy JAK rodiny v závislosti na typu imunitní reakce a přítomnosti jednotlivých cytokinů. Dimerizace JAK1 s JAK2 zprostředkovává signalizaci IL-6 a interferonu- γ (IFN- γ), JAK1 s TYK2 zprostředkovává přenos signálu IFN- α/β . JAK2 homodimer je odpovědný za signalizaci hematopoetických růstových faktorů, zejména erythropoetinu a trombopoetinu, nebo faktoru stimulujícího granulocytární a makrofágové kolonie (GM-CSF). JAK3 je tvořen lymfocyty, ale

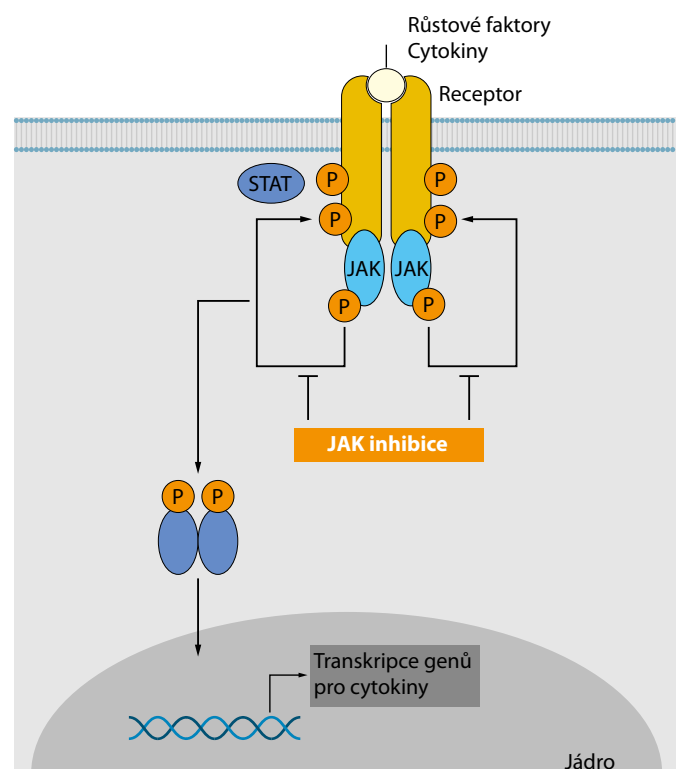
i buňkami myeloidní řady, a aktivuje se cytokiny využívajícími společný γ -řetězec (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21). JAK3 obvykle vytváří heterodimer s JAK1 a hraje klíčovou roli při aktivaci lymfocytů. Tyk2 může dimerizovat s ostatními JAK a je mimo jiné odpovědná za signalizaci IL-12, IL-23, IL-6, IL-10 nebo IFN- α/β . JAK kinázy tak mají klíčové postavení při vývoji a fungování buněk imunitního systému a jejich ovlivnění si získává důležitá postavení v léčbě imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění (9).

JAK inhibitory u zánětlivých revmatických onemocnění

U zánětlivých revmatických onemocnění nastal zlom v terapii objevem biologické léčby. Biologické léky mají velkou molekulovou hmotnost a jsou aplikovány subkutánně, některé přípravky intravenózně, kdežto JAK inhibitory jsou cíleně působící malé syntetické molekuly, které mají výhodu perorálního podávání. JAK inhibitory, někdy nazývané jakiniby, jednoduše přestupují do nitra buňky a mají schopnost specificky tlumit konkrétní nitrobuněčný enzym, a tím zamezit přenosu signálu od cytokinových receptorů až po regulaci genové exprese ovlivňující prozánětlivou buněčnou aktivitu (10). JAK inhibitory našly své využití kromě některých revmatických onemocnění např. u myeloproliferativních neoplazií, psoriázy, atopické dermatitidy, alopecie areata nebo u idiopatických střevních zánětů.

Revmatologové mají k dispozici čtyři JAK inhibitory, které jsou schváleny pro léčbu RA, některé jsou schváleny i pro léčbu PsA a axSpA, a několik dalších JAK inhibitorů je testováno v různých fázích klinického hodnocení i pro jiné diagnózy (Tabulka 1). Tofacitinib byl jako první

Obr. 1. Schematická znázornění mechanismu účinku nitrobuněčné signalizace pomocí Janusovy kinázy (upraveno podle 7)



JAK – Janusova kináza; STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription



RINVOQ[®]

upadacitinib

6 SCHVÁLENÝCH INDIKACÍ¹



RA

revmatoidní artritida*



AD

atopická dermatitida*



AS

ankylozující spondylitida*



UC

ulcerózní kolitida



PsA

psoriatická artritida*



NR-axSpA

neradiografická axiální spondylartritida

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název přípravku: Rinvoq 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Rinvoq 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Rinvoq 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním • **Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinib 15 mg, 30 mg nebo 45 mg. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Léčba aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Léčba axiální spondylartritidy, neradiografické axiální spondylartritidy u dospělých pacientů s objektivními známkami zánětu vyjádřenými elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nálezem na magnetické rezonanci (MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), ankylozující spondylitidy (radiografické axiální spondylartritidy) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu. Léčba středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek. **Dávkování a doba léčby:** Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritida: Doporučená dávka je 15 mg jednou denně. U pacientů s ankylozující spondylitidou, u kterých nebylo dosaženo klinické odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech. Atopická dermatitida: Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně na základě individuálních potřeb pacienta. Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit. Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit, nebo u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí na dávku 15 mg jednou denně. Pro udržení odpovědi má být použita nejvyšší účinná dávka. U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 15 mg jednou denně. U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je doporučená dávka upadacitinibu 15 mg jednou denně. U pacientů, u kterých se neprojeví žádné známky terapeutického přínosu po 12 týdnech léčby, je nutno zvážit ukončení léčby upadacitinibem. Ulcerózní kolitida: Zahájení léčby: Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů. U pacientů, u kterých není dosaženo dostatečného terapeutického přínosu do 8. týdne, se může pokračovat s léčbou upadacitinibem 45 mg jednou denně dalších 8 týdnů. Podávání upadacitinibu musí být ukončeno u všech pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky terapeutického přínosu. Udržovací léčba: Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta. Dávka 15 mg je doporučená u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit. Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u určitých pacientů, např. pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí nebo vyžadujících 16týdenní zahajovací léčbu, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit, nebo u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu při dávce 15 mg jednou denně. Pro udržení odpovědi má být použita nejvyšší účinná dávka. U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 15 mg jednou denně. Interakce: Pro pacienty s ulcerózní kolitidou, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol, klaritromycin), je doporučená úvodní dávka 30 mg jednou denně a doporučená udržovací dávka 15 mg jednou denně. Zahájení léčby: Léčba nemá být zahajována u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC) < 0,5 × 10⁹ buněk, celkovým počtem neutrofilů (ANC) < 1 × 10⁹ buněk nebo s hladinou hemoglobinu (Hb) < 8 g/dl. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, léčba má být přerušena, dokud není infekce zvládnuta. Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin: není nutná žádná úprava dávky. Těžká porucha funkce ledvin: pro podávání upadacitinibu jsou k dispozici omezené údaje, pacienti mají upadacitinib užívat se zvýšenou opatrností. Lehká nebo středně těžká porucha funkce jater: není nutná žádná úprava dávky. Těžká porucha funkce jater: podání je kontraindikováno. Bezpečnost a účinnost přípravku RINVOQ u dětí s atopickou dermatitidou mladších 12 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Předčtivost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní tuberkulóza nebo aktivní závažné infekce; těžká porucha funkce jater; těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Upadacitinib má být používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby u následujících pacientů: ve věku 65 let a starších; pacienti s anamnézou kardiovaskulárních aterosklerotických nemocí nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci); pacienti s rizikovými faktory pro malignitu (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze). **Použití u pacientů ve věku 65 let a starších:** Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu MACE, malignit, závažných infekcí a mortality z různých příčin u pacientů ve věku 65 let a starších, jak bylo pozorováno v rozsáhlé randomizované studii tofacitinibu (jiný inhibitor Janusovy kinázy (JAK)), se má upadacitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy léčby. U pacientů ve věku 65 let a starších existuje při používání upadacitinibu v dávce 30 mg jednou denně zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. V důsledku toho je doporučená dávka pro dlouhodobé používání u této populace pacientů 15 mg jednou denně. Kombinace s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporin, takrolimus a biologické DMARD nebo jiné inhibitory Janusovy kinázy (JAK), se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese. **Závažné infekce:** Pacienti je třeba během léčby a po léčbě upadacitinibem pečlivě sledovat s ohledem na vývoj známek a příznaků infekce. Léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Vyšší výskyt závažných infekcí byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. Vzhledem ke vyššímu výskytu infekcí u starších osob a u diabetické populace obecně je třeba při léčbě starších osob a pacientů s diabetem postupovat opatrně. Před zahájením léčby upadacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V klinických studiích byla hlášena reakce viru, včetně případů reaktivace viru herpes (např. herpes zoster). Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být zvýšeno přerušeno léčby upadacitinibem, dokud není epizoda vyřešena. **Děkování:** Podání živých atenuovaných vakcín během léčby upadacitinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje. **Maligní onemocnění:** U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, byly hlášeny případy výskytu lymfomu a malignit. V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního nádoru (NMSC). Vyšší výskyt malignit byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. U pacientů ve věku 65 let a starších, kteří jsou současně nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze) se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby. NMSC: U pacientů léčených upadacitinibem byl hlášen výskyt NMSC. Vyšší výskyt NMSC byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik kožního nádoru, se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. V klinických studiích a z postmarketingových zdrojů byly hlášeny případy diverkultitidy. Ta může způsobit gastrointestinální perforaci. Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů s diverkultidou a zejména u pacientů dlouhodobě léčených souběžnou léčbou spojenou se zvýšeným rizikem diverkultitidy: nesteroidními protizánětlivými léky, kortikosteroidy a opioidy. **MACE:** U pacientů ve věku 65 let a starších, kteří jsou současně nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, a u pacientů s aterosklerotickou kardiovaskulární nemocí v anamnéze nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory v anamnéze se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby. **Zlíní tromboembolie:** U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory pro malignitu se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilní věku mají být poučeny o používání účinné antikoncepce během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Během těhotenství je upadacitinib kontraindikován. Upadacitinib nemá být používán během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, akné, časté: bronchitida, herpes zoster, herpes simplex, folikulitida, chřipka, infekce močových cest, nemelanomový kožní nádor, kopřivka, anémie, neutropenie, lymfopenie, hypercholesterolemie, hyperlipidémie, kašel, bolest břicha, nauzea, vyrážka, únavy, pyrexie, zvýšení kreatininu (CK) ALT, AST, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy; méně časté: pneumonie, urinární kandidóza, diverkultida, závažné hypersenzitivní reakce, hypertiglycidemie. **Balení:** 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** Rinvoq 15 mg: EU/1/19/1404/01 (28 tablet v blistru) – na trhu EU/1/19/1404/02-05; Rinvoq 30 mg: EU/1/19/06-09; Rinvoq 45 mg: EU/1/19/10-11. **Datum poslední revize SmPC:** 03/2023. Přípravek je vázán na lékářský předpis a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u indikací léčba dospělých pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou a atopickou dermatidou.

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

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

¹Hrazeno z veřejného zdravotního pojištění • **Reference:** 1. SPC RINVOQ[®], datum revize textu: 03/2023. 2. SÚKL RINVOQ – podrobné znění úhrad z veřejného zdravotního pojištění pro indikace RA, PsA, AS, AD. [online]. Copyright © 2001 [cit. 15.03.2023]. RA dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238756&tab=prices>; PsA a AS dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238758&tab=prices>; AD dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238760&tab=prices>.

neselektivní JAK inhibitor schválen pro léčbu RA americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) již v roce 2012, o pět let později i Evropskou lékovou agenturou (EMA) a později byl schválen i pro léčbu PsA a axSpA. Směr dalšího vývoje se ubíral k přípravkům s větší selektivitou vůči jednotlivým podjednotkám JAK ve snaze vyvinout přípravky s lepším poměrem účinnosti a bezpečnosti (11). Druhým schváleným přípravkem pro léčbu RA je baricitinib, selektivní inhibitor JAK1/2, který je schválen pro léčbu RA. Tyto přípravky se někdy označují jako JAK inhibitory první generace (12). Mezi inhibitory s větší selektivitou proti JAK-1, které ale také vykazují minimální aktivitu vůči ostatním kinázám JAK rodiny, patří upadacitinib a filgotinib (13).

JAK inhibitory v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění pohybového aparátu postihující destruktivní synovitidou periferní klouby, které bývají ztuhlé, bolestivé a nateklé, mohou vznikat kloubní deformity, ale také řada extra-artikulárních projevů. Základem léčby je většinou methotrexát, glukokortikoidy se doporučuje podávat krátkodobě nebo intraartikulárně. V případě středně vysoké a vysoké aktivity onemocnění je v případě selhání základní léčby doporučována biologická terapie nebo JAK inhibitory (14).

JAK inhibitory prošly rozsáhlým klinickým programem u širokého spektra pacientů s RA, zkoušeny byly v časně fázi onemocnění ještě neléčeného methotrexátem, až po pacienty s nedostatečným účinkem nebo intolerancí základních syntetických chorobu modifikujících pří-

pravků (methotrexát, leflunomid nebo sulfasalazin), i biologické léčby včetně TNF inhibitorů (15). Výhodou JAK inhibitorů je poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a slušná účinnost v případě obtížně léčitelného onemocnění.

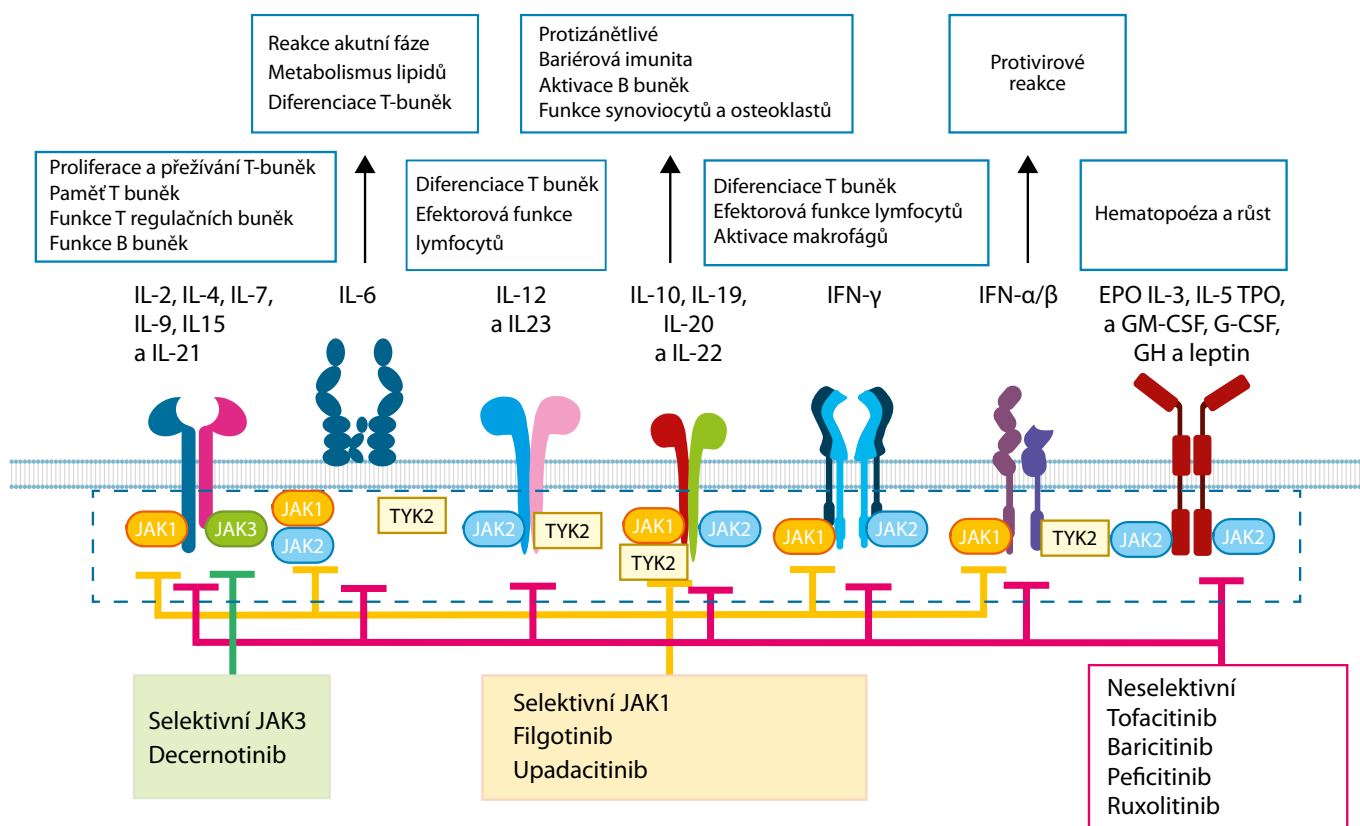
Nástup účinku lze pozorovat obvykle kolem 1–2 týdnů s maximem dosaženého účinku do 3 měsíců od zahájení léčby. Klinický účinek je většinou setrvalý, lepší než po methotrexátu, a je buď srovnatelný (non-inferiorní), nebo lepší (superiorní) v porovnání s TNF inhibitory. Kromě klinické aktivity nemoci působí JAK inhibitory pozitivně na pacientem udávané potíže, jakými jsou např. funkční schopnost, bolest,

Tab. 1. Přehled vybraných inhibitorů Janusových kináz schválených nebo ve vývoji pro léčbu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění

Přípravek	selektivita	schválená indikace
Tofacitinib	pan-JAK	RA, PsA
Baricitinib	JAK1/JAK2	RA
Upadacitinib	JAK1	RA, AS, nr-axSpA
Filgotinib	JAK1	RA
Peficitinib	pan-JAK	
Decernotinib	JAK3	
Deucravacitinib	Tyk2	
Ritlecitinib	JAK3/TEC	
ABBV-599	JAK1/BTK	
Brepocitinib	JAK1/Tyk2	

RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; AS – ankylozující spondylitida; nr-axSpA – neradiografická axiální spondyloartritida

Obř. 2. Janusovy kinázy a jejich inhibitory v regulaci zánětu a imunitní odpovědi (upraveno podle 8)



Vysvětlivky: EPO – erythropoetin; GH – růstový hormon; G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů; GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; IL – interleukin; IFN – interferon; TPO – trombopoetin; TYK – tyrozinkináza.

ranní ztuhlost, únava nebo spánek (16, 17). JAK inhibitory v porovnání s methotrexátem významně tlumí rentgenovou progresi, podobně jako TNF inhibitory.

Pro celou skupinu JAK inhibitorů lze pozorovat dobrou účinnost v monoterapii. Podle doporučených léčebných postupů České revmatologické společnosti je možné JAK inhibitory nasadit v případě středně vysoké až vysoké aktivity při selhání základní léčby, nejčastěji methotrexátu (14). Při jejich nasazení se doporučuje přidání k základní léčbě, ale při její nevhodnosti nebo intoleranci lze považovat monoterapii JAK inhibitory za výhodnou alternativu, podobně jako inhibitory receptoru IL-6. V České republice se však liší úhrada od doporučených postupů – pro nasazení JAK inhibitorů je vyžadována vysoká aktivita onemocnění a kromě baricitinibu je k úhradě nezbytné selhání alespoň jednoho biologického léku.

Nedávno bylo zjištěno, že při nasazení jakinibu (upadacitinib) ve druhé linii, tedy u RA pacientů s předchozím selháním biologické léčby, dosáhl větší podíl pacientů remise na upadacitinibu v porovnání s abataceptem, biologickým lékem ovlivňujícím kostimulaci T-lymfocytů (18). Počet předchozích biologických léků je většinou spjat s poklesem účinnosti následného biologického přípravku, ale ve studiích byl prokázán podobný účinek JAK inhibitorů i při selhání většího počtu předchozích biologických přípravků, což je pravděpodobně důvodem k jejich častějšímu nasazení u jedinců s obtížně léčitelnou formou onemocnění (19). Při selhání biologického léku, konkrétně TNF nebo IL-6 inhibitoru, je doporučeno změnit na lék s jiným mechanismem účinku nebo na přípravek ze stejné skupiny (20). Současná data z evropských registrů ukazují, že i po selhání prvního JAK inhibitoru je změna na další JAK inhibitor (tzv. cycling) podobně účinná jako přechod na biologický lék (tzv. swapping) (21).

JAK inhibitory v léčbě psoriatické artritidy

Psoriatická artritida může mít podobné klinické projevy jako RA, postižení je polyartikulární, ale v některých případech mohou být na rozdíl od RA zasaženy i distální interfalangeální klouby, někdy je průběh oligoartikulární, vzácně až mutilující. Bolestivé otoky kloubů jsou zpravidla provázeny přítomností kožních nebo nehtových psoriatických lézí. U mírné formy onemocnění se podávají nesteroidní antirevmatika (NSA), lokálně aplikované glukokortikoidy a v případě zasažení více kloubů pak methotrexát. V případě selhání tohoto postupu jsou k dispozici biologické léky. Protože v patogenezi psoriatické artritidy hraje zásadní roli kromě TNF i cytokinová osa IL-23/IL-17, která je spjata s aktivací signalizační dráhy JAK/STAT (22), jsou v léčbě kromě TNF inhibitorů využívány i přípravky zasahující na úrovni IL-17, IL-12/IL-23 nebo IL-23, ale také JAK.

Pro léčbu psoriatické artritidy jsou v současnosti schváleny dva přípravky ze skupiny JAK inhibitorů – tofacitinib a upadacitinib. Výhodou JAK inhibitorů je podobně jako u RA poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a poměrně slušný účinek na periferní projevy onemocnění (artritida, entezitida, daktylitida), ovlivnění psoriázy je v porovnání s dostupnými biologickými léky méně účinné.

Oba přípravky byly ve dvou studiích třetí fáze klinického hodnocení zkoušeny u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou, kteří neměli dostatečnou odpověď buď na alespoň jeden základní lék, nejčastěji

methotrexát, nebo na biologickou léčbu (23–28). Tofacitinib i upadacitinib vykazovaly lepší účinek než placebo na projevy periferní artritidy, entezitidy, daktylitidy i psoriázy, a byly podobně účinné jako TNF inhibitor adalimumab. Tofacitinib měl numericky nižší účinnost na psoriázu (23) a upadacitinib byl více účinný při užití vyšší dávky a vykazoval častěji zhojení entezitidy, menší intenzitu bolesti a funkčního postižení než léčba adalimumabem (24). Pozitivní výsledky studie s JAK inhibitory byly popsány i u pacientů po selhání biologické léčby (25, 26). Po roce léčby nemělo strukturální progresi nemoci více než 90 % pacientů (27, 28). Podle evropských doporučených postupů jsou tofacitinib a upadacitinib schváleny pro léčbu pacientů s psoriatickou artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden základní a jeden biologický lék nebo v případech, pokud je podávání biologické léčby nevhodné (29). Pracovní skupina pro výzkum a hodnocení lupénky a psoriatické artritidy (GRAPPA) vydala v současnosti doporučené léčebné postupy, které navrhují léčbu podle aktivity konkrétních domén psoriatického onemocnění v kontextu sdíleného rozhodování s přihlédnutím k mimokloubním projevům a relevantním komorbiditám (30).

JAK inhibitory v léčbě axiální spondyloartritidy

Axiální spondyloartritida ve své rozvinuté formě (ankylozující spondylitida) postihuje častěji muže a projevuje se bolestmi dolních zad s maximem v nočních a ranních hodinách. Nezřídka jsou kromě postižení sakroiliakálních (SI) kloubů a páteře postiženy velké klouby, přitomna může být koxitida nebo hydrops kolenního kloubu, častá je také entezitida Achillovy šlachy. Velká část pacientů může mít uveitidu nebo psoriázu, méně často idiopatický střední zánět. V případě čisté axiální postižení jsou lékem první volby NSA, pokud je onemocnění aktivní, jsou doporučeny anticytokinové léky proti TNF nebo IL-17, případně JAK inhibitory, se kterými je v léčbě axSpA zatím méně zkušeností.

Časná fáze klinického zkoušení s tofacitinibem u pacientů s radiografickou axSpA (ankylozující spondylitidou) prokázala dobrý klinický účinek, a to zejména u pacientů se zvýšenými reaktanty zánětu nebo aktivní sakroiliitidou na magnetické rezonanci (31). Ve třetí fázi klinického hodnocení měl tofacitinib u pacientů s radiografickou axSpA, u kterých selhala alespoň dvě NSA, lepší účinek ve všech sledovaných klinických parametrech než placebo (32). Klinicky významný účinek byl popsán i v kontextu bolesti, únavy, funkčního postižení a průběhu (33). Stejně tak byla míra odpovědi lepší na upadacitinibu než na placebo, a bylo pozorováno významné zlepšení klinické odpovědi, včetně bolesti zad, funkčních parametrů, pokles systémového zánětu a zmírnění projevů lokálního zánětu na magnetické rezonanci páteře a SI kloubů (34).

Nástup účinku odlišující JAK inhibitory od placebo byl rychlý a byl také pozorován již po 2 týdnech. Prokázána byla setrvalá účinnost upadacitinibu a významné zpomalení strukturální progresie na páteři během 2letého sledování (35). Pozitivní účinek upadacitinibu byl prokázán i u pacientů s neradiografickou axSpA, tedy relativně časnou fází onemocnění, což posloužilo k registraci přípravku v této indikaci (36). Podle nejnovějších evropských doporučených postupů jsou JAK inhibitory schváleny pro léčbu pacientů s radiografickou axSpA na stejné úrovni jako TNF inhibitory a IL-17 inhibitory, ačkoliv jsou na podkladě větší zkušenosti preferovány

anticytokinové léky (37). Pro neradiografickou formu onemocnění je v současnosti schválen z JAK inhibitorů pouze upadacitinib.

Nežádoucí účinky JAK inhibitorů

Bezpečnost JAK inhibitorů je obecně srovnatelná s biologickými přípravky, ale určité rozdíly lze pozorovat např. v četnějším výskytu herpes zoster, kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a některých laboratorních abnormalit po léčbě JAK inhibitory.

Při léčbě JAK inhibitory, podobně jako při biologické léčbě, jsou častější běžné infekce, většinou respiračního a močového traktu. Protože JAK signalizační kaskádu využívá interferonová aktivita, jsou v porovnání s TNF inhibitory při léčbě jakiniby častější virové infekce (38). Herpes zoster se vyskytuje na JAK inhibitech přibližně dvakrát častěji, a to zejména u starších pacientů, při souběžném užívání glukokortikoidů a methotrexátu. Před léčbou JAK inhibitory je proto vhodné rizikovým pacientům doporučit očkování proti herpes zoster, ideálně vakcínou Shingrix, která však není hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Vážné a oportunní infekce jsou častější, podobně jako při biologické léčbě, ale jejich výskyt je celkově velmi nízký, méně než 0,5 případu na 100 pacientů (39). Tuberkulóza je velmi vzácná, vyskytuje se méně často než při léčbě TNF inhibitory.

V důsledku systémového zánětu a zvýšené přítomnosti tradičních rizikových faktorů mají revmatičtí pacienti zvýšené riziko tromboembolických příhod a kardiovaskulárních onemocnění (40, 41). Výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie se objevil v průběhu klinického zkoušení JAK inhibitorů první generace jako varovný signál a v postmarketingové studii ORAL Surveillance se u pacientů s aktivní RA starších 50 let a s přítomností alespoň jednoho kardiovaskulárního rizikového faktoru prokázal častější výskyt závažných kardiovaskulárních, infekčních i nádorových onemocnění při léčbě tofacitinibem ve srovnání s adalimumabem (42). Naopak rozsáhlá 5letá observační studie z amerického registru poukazovala u pacientů s RA na srovnatelné riziko hluboké žilní trombózy při léčbě JAK inhibitory a TNF inhibitory (43), ale švédská recentní komparativní studie častější výskyt tromboembolických komplikací potvrdila (44). Přestože dosud není jasné, zda se jedná o skupinový efekt všech JAK inhibitorů, není v současné době doporučováno podávat JAK inhibitory lidem nad 65 let, kuřákům a pacientům s přítomností kardiovaskulárních nebo nádorových rizikových faktorů.

U pacientů léčených JAK inhibitory nebylo popsáno zvýšené riziko gastrointestinální perforace, ale protože ovlivnění signalizace IL-6 toto

riziko zvyšuje, je třeba zvýšené opatrnosti u rizikových pacientů s divertikulitidou, u jedinců vyššího věku a při užívání glukokortikoidů (38).

Léčba JAK inhibitory bývá provázena změnami některých laboratorních parametrů, nejčastěji můžeme pozorovat klinicky nevýznamný pokles hemoglobinu, trombocytů a leukocytů. Klinicky významné anémie jsou vzácné a pokles lymfocytů a neutrofilních leukocytů nemá vztah k vyššímu riziku infekce. Podobně jako biologické léky zaměřené proti IL-6 přispívají JAK inhibitory ke zvýšení sérových hladin LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, nebo triglyceridů, poměr LDL : HDL však narušen nebývá. Zvýšené hladiny transamináz a kreatininkázy většinou nebývají klinicky významné.

Závěr

JAK inhibitory představují novou generaci léčivých přípravků pro několik zánětlivých imunitně podmíněných, a nejenom revmatických, onemocnění. V léčbě revmatoidní artritidy mají JAK inhibitory účinnost srovnatelnou nebo i lepší než některé biologické léky. U psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy jsou zkušenosti menší a při selhání základní léčby je v první linii většinou dávana přednost biologickým lékům. Mezi nesporné výhody JAK inhibitorů patří možnost perorálního podávání, rychlý nástup účinku a dobrá účinnost v monoterapii.

V revmatologii jsou schváleny čtyři přípravky pro léčbu revmatoidní artritidy, některé také pro léčbu psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy, tedy pro nejčastější zánětlivá revmatická onemocnění. Některé jsou zkoušeny v různých fázích klinických hodnocení pro další vzácnější zánětlivá revmatická onemocnění, např. systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom, vaskulitidy, systémovou sklerodermii nebo idiopatické zánětlivé myopatie (45). V pokročilé fázi výzkumu je např. deucravacitinib, vysoce selektivní inhibitor Tyk2, u psoriázy a psoriatické artritidy (46). Ve snaze zesílit účinnost jsou zkoušeny kombinované kinázové inhibitory, např. Jak1 s Tyk2, TEC kinázou nebo Bruton tyrosinkinázou (BTK).

Bezpečnostní profil, včetně kardiovaskulárních příhod, se u JAK inhibitorů v porovnání s biologickou léčbou zdá být srovnatelný, má však svá specifika (47). Častěji se např. vyskytuje herpes zoster a u starších jedinců s ischemickou chorobou srdeční a kuřáků není tato léčba vhodná. Budoucí výzkum a data z registrů by měly objasnit, zda JAK inhibitory, včetně selektivnějších přípravků, mají v kontextu závažných kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a nádorů lepší bezpečnostní profil.

Poděkování: tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728

LITERATURA

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18001.
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(8):465-479.
- Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(4):205-216.
- Senolt L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. F1000Res. 2019 Aug 30;8:F1000.
- Briscoe J, Guschin D, Müller M. Signal transduction. Just another signalling pathway. Curr Biol. 1994;4:1033-5.
- Shuai K, Ziemiecki A, Wilks AF, et al. Polypeptide signalling to the nucleus through tyrosine phosphorylation of Jak and Stat proteins. Nature. 1993;366:580-3.
- Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, et al. The Janus kinases (Jaks). Genome Biol. 2004;5:253.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(12):843-862.
- McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. Lancet. 2021;398(10302):803-816.
- Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. Nat Rev Rheumatol. 2022 Mar;18(3):133-145.
- Westhovens R. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? Rheumatology (Oxford). 2019;58(Suppl 1):i27-133.



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

12. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i17-i26.
13. Biggio M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context*. 2019;8:212595.
14. Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Česká revmatologie*. 2017;25(1):3-18.
15. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i17-i26.
16. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2:e000308.
17. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1853-61.
18. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521.
19. Ochi S, Sonomoto K, Nakayama S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61.
20. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
21. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):175-181.
22. Raychaudhuri SK, Abria C, Raychaudhuri SP. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):e36.
23. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550.
24. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239.
25. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536.
26. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(3):312-20.
27. van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic Progression According to Baseline C-reactive Protein Levels and Other Risk Factors in Psoriatic Arthritis Treated with Tofacitinib or Adalimumab. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1089-1096.
28. McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838.
29. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712.
30. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
31. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-1399.
32. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013.
33. Navarro-Compán V, Wei JC, Van den Bosch F, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 2022;8(2):e002253.
34. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117.
35. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2):e002280.
36. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10349):369-379.
37. Ramiro S, Nikiforou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34.
38. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i34-i42.
39. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001235.
40. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):679-90.
41. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):169-175.
42. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
43. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):892-900.
44. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J; ARTIS study group. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):189-197.
45. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2023 Jan 14;22(4):103276.
46. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):815-822.
47. Frisell T, Bower H, Morin M, et al. ARTIS Study group. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223762. doi: 10.1136/ard-2022-223762. Epub ahead of print.

Efekt inhibitoru sodíko-glukózového ko-transporteru 2 empagliflozinu na vývoj onemocnění u pacienta se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Inhibitory sodíko-glukózového ko-transporteru 2-glifloziny jsou podle vědeckých důkazů účinné u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci levé komory. Glifloziny snižují kombinovaný výsledek kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání i u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory nad 40 %. Předkládáme kazuistiku pacienta s nově vzniklým srdečním selháním. Včasné zahájení léčby empagliflozinem bylo spojeno se zlepšením symptomatologie a laboratorních ukazatelů, včetně koncentrace NT-proBNP.

Klíčová slova: srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, empagliflozin, průběh onemocnění.

Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin on disease progression in a patient with heart failure and preserved ejection fraction

Sodiumglucose co-transporter 2 inhibitors – gliflozins – have a scientific evidence on efficacy in patients with heart failure regardless left ventricular ejection fraction. Gliflozins They reduced combined endpoint of cardiovascular mortality and heart failure hospitalization also in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction above 40 %. We report a case study of a patient with new onset heart failure. Early initiation of therapy with empagliflozin was associated with an improvement of symptoms and laboratory parameters including NT-proBNP level.

Key words: heart failure with reduced ejection fraction, empagliflozin, disease progression.

Úvod

Inhibitory sodíko-glukózového ko-transporteru 2 (SGLT2) empagliflozin a dapagliflozin jsou nyní zařazeny do základní léčby pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction) (1, 2). Pozitivní efekt inhibitoru SGLT2 empagliflozinu na průběh srdečního selhání byl prokázán ve studii EMPEROR-Reduced. Empagliflozin ve srovnání s placebem snížil relativní riziko primárního kombinovaného výsledku: úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 25 % ($p < 0,001$) a snížil relativní riziko sekundárního výsledku: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % ($p < 0,001$) (3). Empagliflozin byl účinný stejně u pacientů s diabetes mellitus

i u nediabetiků. Glifloziny byly také zkoušeny u pacientů se srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory (EF LK) nad 40 %. Studie EMEROR-PRESERVED s empagliflozinem byla randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která zahrnovala 5 988 pacientů se srdečním selháním a EF LK > 40 % ve funkční třídě NYHA II-IV (4). K podávání empagliflozinu v dávce 10 mg denně bylo randomizováno 2 997 pacientů, k podávání placeba 2 991 nemocných. Průměrný věk byl v obou skupinách kolem 72 let a téměř 45 % nemocných v obou skupinách tvořily ženy. Průměrná EF LK byla 54 % a EF > 40 < 50 % mělo 33 % pacientů. Nemocní byli nejčastěji ve funkční třídě NYHA II (81 % pacientů, NYHA III 18 % pacientů). Podmínkou zařazení do studie byla koncentrace NT-proBNP > 300 pg/ml a u fibrilace síní > 900 pg/ml. Medián NT-proBNP byl více

než 900 pg/ml. Téměř jedna čtvrtina pacientů měla v anamnéze hospitalizaci pro srdeční selhání. Pacienti měli typické komorbidity HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) a HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction). Více než polovina nemocných měla fibrilaci síní a téměř polovina měla diabetes mellitus. Více než 90 % pacientů mělo arteriální hypertenzi. Průměrný odhad glomerulární filtrace (eGFR) byl 60 ml/min, přibližně polovina pacientů mělo eGFR < 60 ml/min. Výsledky studie byly významné ve prospěch empagliflozinu. Empagliflozin po dobu sledování více než dvou let (medián 26 měsíců) snížil ve srovnání s placebem kombinovaný výsledek rizika úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro srdeční selhání o 21 % (snížení relativního rizika, HR 0,79, $p < 0,001$). Snížení hospitalizací pro srdeční selhání bylo o 27 % (snížení relativního rizika, HR 0,73, $p < 0,001$). Studie EMPEROR-Preserved se stala první klinickou studií, která prokázala příznivý efekt farmakologické léčby na průběh srdečního selhání u pacientů s EF LK > 40 %. Příznivý efekt gliflozinů na vývoj srdečního selhání u pacientů s EF LK > 40 % potvrdila studie DELIVER s dapagliflozinem (5).

Popis případu

Pacient muž nyní ve věku 78 let s familiární hypercholesterolemií a arteriální hypertenzí prodělal infarkt myokardu již ve svých 39 letech v roce 1993 a v témže roce podstoupil čtyřnásobný aortokoronární bypass. V roce 2001 pak podstoupil koronární angioplastiku žilního bypassu pro nestabilní anginu pectoris. O 10 let později podstoupil náhradu aortální chlopně bioprotézou pro významnou degenerativní aortální stenózu. Po operaci byla zahájena léčba diabetes mellitus 2. typu metforminem. Stav pacienta byl dlouhodobě stabilní do roku 2020, kdy pro perzistující fibrilaci síní podstoupil elektrickou kardioverzi a pro následnou atrioventrikulární blokádu vyššího stupně implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru. Pro zhoršení ledvinných funkcí byla u pacienta přerušena léčba metforminem a nahrazena gliquidonem a přerušena terapie inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu ramiprilem. V té době byl pacient bez obtíží při aktivitách běžné denní činnosti a měl normální ejekční frakci levé komory. V roce 2021 došlo pozvolna k rozvoji námahové, později i klidové a noční dušnosti

Tab. 1. Echokardiografické parametry pacienta s HFpEF

Parametr	Hodnota
EF LK	59 %
LVMi	95,1 g/m ²
LAVi	50,0 ml/m ²
E/A	0,6
E/E'	12,2
Gradient na AO	19/12 mm Hg
AVA	1,4 cm ²
ACT RVOT /typ	99/2 ms
VCl expir/inspir	18/8 mm

HFpEF – srdeční selhání se zachovalou EF LK, EF LK – ejekční frakce levé komory, LVMi – index hmotnosti levé komory, LAVi – index objemu levé síně, E/A – poměr rychlostí časného diastolického plnění levé komory a rychlosti síňové kontrakce hodnocené pulzní Dopplerovskou echokardiografií, E/E' – poměr rychlosti časného diastolického plnění a průměru diastolických rychlostí septálního a laterálního mitrálního anulu hodnocených tkáňovou Dopplerovskou echokardiografií, gradient na AO – maximální a střední systolický gradient na aortální chlopni, AVA – plocha aortálního ústí, ACT RVOT – akcelerační čas ve výtokovém traktu pravé komory a jeho typ, VCl – rozměr dolní duté žíly v expiriu a inspiriu

a otokům dolních končetin. Při vyšetření v ambulanci byl krevní tlak 144/76 mm Hg, tepová frekvence 60/min při stimulovaném rytmu (sekvencí síňokomorová stimulace), zvýšená náplň krčních žil, pretibiální otoky dolních končetin. Echokardiografické parametry ukazuje tabulka 1. U pacienta byla zjištěna normální ejekční frakce levé komory, zvětšení objemu levé síně a porucha diastolického plnění levé komory 2. typu (pseudonormální plnění). Koncentrace NT-proBNP 680 pg/ml a odhad glomerální filtrace byla 0,56 ml/s. Farmakoterapie zahrnovala v té době: bisoprolol 5 mg denně, amlodipin 5 mg denně, dabigatran 110 mg dvakrát denně, atorvastatin 80 mg denně, ezetimib 10 mg denně, evolocumab 140 mg subkutánně jednou za 14 dní, gliquidon 30 mg denně, trimetazidin 35 mg dvakrát denně a rilmenidin 1 mg denně. Stav nemocného vyžadoval diuretickou terapii v úvodní dávce 40 mg denně, která byla zvýšena na 62,5 mg denně a pro sklon k hypokalemii byla terapie doplněna o 12,5 mg spironolaktonu denně. Byla provedena rekonarografie prokazující normální průchodnost tepenného bypassu (LIMA-RIA) a žilních bypassů s významným aterosklerotickým postižením nativního koronárního řečiště bez možnosti další intervence či revaskularizace. Funkce aortální bioprotézy byla podle transtorakální i jícnové echokardiografie v normě, bez průkazu restenózy nebo regurgitace. Pacient splňoval kritéria HFpEF, i po diuretické terapii byl pacient dušný při jakékoli činnosti (NYHA III), jen došlo k regresi otoků dolních končetin a poklesu hmotnosti o dva kilogramy. Koncentrace NT-proBNP byla 662 pg/ml. Kritéria HFpEF ukazuje obrázek. Pro diagnózu HFpEF je nutná hodnota výsledného skóre ≥ 5 bodů, v případě výsledku 2–4 je doporučeno doplnit zátěžové vyšetření (6). Hodnota skóre byla u našeho pacienta rovna šesti bodům. Vzhledem k přetrváv-

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů po zahájení terapie empagliflozinem

Parametr/datum odběru	17. 10. 2022	12. 1. 2023
Na mmol/l	142	138
K mmol/l	4,4	4,4
Urea mmol/l	10,9	10,9
Kreatinin μ mol/l	165	154
eGFR ml/s	0,56	0,61
ALP μ kat/l	1,34	1,49
GMT μ kat/l	0,30	0,31
Bilirubin μ mol/l	9,6	9,8
Celková bílkovina g/l	72,1	76,0
Hemoglobin g/l	130	139
Hematokrit l/l	0,380	0,411
HbA1C mmol/mol	54	53
NT-proBNP ng/l	662	517
Duarte formula 1 ePV1	4,77	4,24
Duarte formula 2 ePV2	4,24	
Strauss formula Δ PV	- 11,65 %	
MAGGIC skóre	27	23
1roční mortalita	19,1 %	13,4 %
3letá mortalita	42,7 %	31,6 %

Na – sodík, K – draslík, eGFR odhad glomerulární filtrace, ALP – alkalická fosfatáza, GMT – gamaglutamyltransferáza, HbA1C – glykocyclovaný hemoglobin, NT-proBNP – N-terminální fragment pro B-natriuretického peptidu, Duarte formula – odhad efektivního objemu plazmy z koncentrace hemoglobinu a hodnoty hematokritu, Strauss formula – změna objemu plazmy před a po terapii vypočtená ze změny koncentrace hemoglobinu a hodnoty hematokritu před a po terapii, MAGGIC skóre – prognostická stratifikace pacientů

JARDIANCE 10 mg/28 tbl

hrazena od 1. 5. 2023 jako první gliflozin u srdečního selhání v celé širší ejekční frakce levé komory*

Úhradové podmínky: E/KAR, INT

P: Empagliflozin je hrazen jako přídatná terapie u pacientů:

- a) s chronickým srdečním selháním s $EF \leq 40\%$ a $eGFR > 20$ ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním inhibitorem ACE nebo inhibitorem AT1 receptoru nebo inhibitorem receptoru angiotenzinu a neprylisinu a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. **Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.**
- b) se symptomatickým chronickým srdečním selháním třídy NYHA II až III s $EF > 40\%$ a $eGFR > 20$ ml/min/1,73 m² a hodnotou **NT-proBNP > 300 pg/ml nebo > 900 pg/ml u pacientů s fibrilací síní.**

*Úhrada v indikaci HF je pouze pro balení 10 mg 28 tbl.

Reference: Rozhodnutí SÚKL ze dne 31.3.2023; Sp. zn. SUKL128339/2022; Č. j. sukl82043/2023; www.sukl.cz

Legenda: ACEi – ACE inhibitor; ARB – blokátor receptoru pro angiotenzin; BB – beta blokátor; EF – ejekční frakce; EFLK – ejekční frakce levé komory; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; HF – srdeční selhání v celé širší ejekční frakce; INT – specializace interna; KAR – specializace kardiologie; MRA – antagonisty mineralokortikoidního receptoru; NYHA – New York Heart Association; ZP – zdravotní pojišťovny

Jardiance®
(empagliflozin)

Zkrácená informace o léčivém přípravku – Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykémie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezhazuje u pacientů s $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do $eGFR 30$ ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetem mellitem II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty $eGFR 20$ ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolémie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangrén). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Srdeční selhání:** Přípravek Jardiance se nedoporučuje u pacientů s $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m². **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolémie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Tab. 3. Diagnostická kritéria HFpEF EJJH 2019

Kritéria	Funkční	Morfologická	NP (sinusový rytmus)	NP (fibrilace síní)
Velká	Septální $e' < 7$ cm/s nebo laterální $e' < 10$ Nebo $E/e' \geq 15$ Nebo TR $> 2,8$ m/s (PASP > 35 mm Hg)	LAVI > 34 ml/m ² Nebo LVMI ≥ 149 g/m ² (muži), ≥ 122 g/m ² (ženy) Nebo RWT $> 0,42$	NT-proBNP > 220 pg/ml nebo BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml nebo BNP > 240 pg/ml
Malá	$E/e' 9-14$ Nebo GLS $< 16\%$	LAVI 29–34 ml/m ² nebo LVMI > 115 (muži), > 95 (ženy) nebo RWT $> 0,42$ nebo LV tloušťka stěny ≥ 12 mm	NT-proBNP 125–220 pg/ml nebo BNP 35–80 pg/ml	NT-proBNP 365–660 pg/ml nebo BNP 105–240 pg/ml
Velká kritéria: 2 body	≥ 5 bodů: HFpEF 6 bodů			
Malá kritéria: 1 bod	2–4 body: zátěžové vyšetření echografické nebo hemodynamické			

vajíci limitující symptomatologii jsme probrali s pacientem možnost léčby empagliflozinem, který v té době měl indikaci pro léčbu HFpEF, ale neměl úhradu ze zdravotního pojištění. Pacient souhlasil s úhradou léku v režimu samoplátce, léčba byla zahájena v říjnu 2022 se standardní dávkou 10 mg empagliflozinu denně. Cena empagliflozinu byla 1200 Kč za měsíc léčby. Pacienta jsme pozvali za tři měsíce ke klinické a laboratorní kontrole. Pacient udával zlepšení obtíží, menší dušnost při zátěži, zlepšení tolerance zátěže (zlepšení o třídu NYHA z III na II). Krevní tlak při kontrole byl 128/74 mm Hg v ordinaci, tepová frekvence se nezměnila. Došlo k poklesu hmotnosti ze 104 kg na 101 kg a regresi otoků dolních končetin. Změnu laboratorních parametrů před a po zahájení terapie empagliflozinem ukazuje tabulka 2.

Diskuze

Náš příklad z praxe ukazuje, že po terapii empagliflozinem došlo během tří měsíců k vzestupu koncentrace hemoglobinu a hematokritu zřejmě zvýšením diurézy s poklesem efektivního objemu plazmy. Tuto změnu je možné hodnotit pomocí ukazatelů hemokonzentrace (Duarte a Strauss formula) (7, 8). Došlo i k poklesu koncentrace NT-proBNP jako ukazatele tíže srdečního selhání. Je známo, že po zahájení terapie gliflozinem dochází v prvním měsíci k poklesu glo-

merulární filtrace a vzestupu koncentrace kreatininu následkem snížení intraglomerulárního tlaku se zachováním až zvýšením diurézy při zvýšené tubulární sekreci. Tento jev je však z dlouhodobého hlediska renoprotektivní. V naší kazuistice došlo během tří měsíců ke snížení koncentrace kreatininu a ke zvýšení glomerulární filtrace. Zlepšení funkční třídy NYHA a pokles koncentrace kreatininu vedlo ke zlepšení prognostického skóre MAGGIC (9).

Závěry

Srdeční selhání je zřejmě nevyhnutelné v průběhu života pacienta s kardiovaskulárním onemocněním. Vznik srdečního selhání významně snižuje kvalitu života nemocných, zvyšuje riziko hospitalizace a zkracuje přežívání. Moderní léčba srdečního selhání je schopna průběh tohoto syndromu ovlivnit, a to bez ohledu na ejekční frakci levé komory a komorbidit. Včasné zahájení léčby iSGLT2 empagliflozinem u pacienta s HFpEF bylo v naší kazuistice spojeno se zlepšením klinických, laboratorních a prognostických ukazatelů. Empagliflozin tak prokazuje účinnost i v běžné klinické praxi. Pro syndrom HFpEF se stává nadějí pro širokou populaci pacientů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), 170501.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:4–131.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–e1032.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. For the EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020 383,15:1413–24.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. For the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022, 387:1089–1098.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2019,22:391–412
- Duarte K, Monnez JM, Albuissou E, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure.
- J Am Coll Cardiol HF* 2015;3:886–93.
- Mentz RJ, Kjeldsen S, Rossi GP, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471–82.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013 May;34(19):1404–13.

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LFK UK a FTN, Praha

Intersticiální plicní procesy velmi často nepostihují jen plicní tkáň, ale bývají součástí multisystémových chorob. Povědomí o jejich rozdělení a diferenciální diagnostice tedy nepatří jen do ambulance pneumologa, ale prakticky všech oborů. Je zřejmé, že jinak přistupujeme k nemocnému v ohrožení života, s akutním začátkem obtíží a jiná diferenciální diagnostika se týká nemocných s plíživě se rozvíjejícími příznaky nebo „náhodně“ zachyceným plicním postižením např. v rámci screeningových programů. Předkládané sdělení přináší základní diferenciálně diagnostickou rozvahu k usnadnění orientace v problematice.

Klíčová slova: intersticiální plicní procesy, diferenciální diagnostika, rozdělení, vyšetřovací metody.

Differential diagnostics of interstitial lung diseases

Interstitial lung diseases very often do not only affect the lung tissue, but are part of multisystem diseases. Awareness of their classification and differential diagnosis therefore does not belong only to respiratory departments, but shall be acknowledged by all specialisations. It is obvious that the approach to a patient with life-threatening disease or acute onset of symptoms differently than patients with slow disease onset or „accidentally“ detected lung abnormalities. The presented manuscript brings a differential diagnostic approach to facilitate orientation in the field of interstitial lung diseases.

Key words: interstitial lung diseases, differential diagnosis, classification, examination methods.

Úvod

Skupina intersticiálních plicních procesů (IPP) zahrnuje přes 200 nosologických jednotek a s rozvojem diagnostických možností se v čase rozrůstá. IPP může být i součástí multiorgánového postižení, kterým se může manifestovat řada primárně mimoplicních chorob, může souviset s podanou medikací nebo s expozicí v pracovním prostředí pacienta. Základní diferenciální diagnostiku by si měl osvojit nejen pneumolog, ale i praktický lékař, internista, revmatolog, gastroenterolog, imunolog anebo specialista v oboru pracovní lékařství. Jedno z možných rozdělení IPP je shrnuto v tabulce 1. Následující přehled by měl umožnit orientaci v problematice a usnadnit diferenciálně diagnostickou rozvahu. Do přehledu nejsou zahrnuty IPP manifestující se v dětství, které samy o sobě tvoří velmi heterogenní skupinu nemocí s manifestací a patogenezi často odlišnou od nemocí postihujících dospělé pacienty.

Kdy mám pomýšlet na IPP u nemocného s akutně/subakutně vzniklými příznaky?

Plicní nemoci se typicky manifestují dušností a/nebo kašlem. Jenže diferenciální diagnostika těchto symptomů je široká a nepochybně ne všichni kašlající a dušní pacienti trpí IPP. V sezóně respiračních infekcí v ordinaci praktického lékaře bude u většiny nemocných za obtížemi nachlazení, nikoliv IPP s akutní manifestací. Na druhé straně právě pacienti s akutní manifestací IPP mívají anamnézu opakovaného podání antibiotik cestou praktického lékaře, v krajních případech bez jakéhokoliv vyšetření, které by tento postup racionalizovalo. Přehled IPP, které se mohou manifestovat náhle vzniklou dušností/kašlem a mohou tak imitovat zpočátku infekci dýchacích cest, přináší tabulka 2.

Základem správné diagnostiky je individuální přístup k nemocnému a pečlivě odebraná anamnéza, s vysokou mírou klinické suspekce, které jsou velmi často pro další prognózu pacienta rozhodující.

Tab. 1. Rozdělení intersticiálních plicních procesů (4)

Idiopatické IPP	IPP s dominantním vnějším vyvolávajícím faktorem	IPP s dominantním vnitřním vyvolávajícím faktorem	Ostatní
Idiopatické intersticiální pneumonie Eozinofilní pneumonie Neklasifikovatelná plicní fibróza	Exogenní alergické alveolitidy Pneumokoniózy Polékové a postradiační poškození Nemoci vyvolané kouřením Fibrotická fáze syndromu dechové tísně dospělých Poškození plic chemickými látkami Následky plicních infekcí	Autoimunitní onemocnění Familiární IPP a IPP s dominantně genetickým podkladem Posttransplantační syndromy	Sarkoidóza Sporadická lymfangioleiomyomatóza Systémová forma plicní histiocytózy z Langerhansových buněk Plicní alveolární proteinózy

IPP – intersticiální plicní procesy

Tab. 2. Intersticiální plicní procesy s možnou akutní/subakutní manifestací

Nosologická jednotka	Diferenciální diagnostika
Eozinofilní pneumonie	Akutní eozinofilní pneumonie – imituje těžkou pneumonii, bez záchytu vyvolávajícího agens, bez odpovědi na antibiotika, rychle se rozvíjí respirační insuficience, dg. eozinofily v BALT, rychlý ústup po systémové kortikoterapii Chronická eozinofilní pneumonie – subfebrilie, kašel, dušnost, hubnutí, bez odpovědi na antibiotika, bez záchytu vyvolávajícího agens, eozinofilie v BALT
Exogenní alergické alveolitidy	Nefibrotické formy – febrilie, subfebrilie, váhový úbytek, dušnost, kašel, i respirační insuficience, zásadní pro dg. anamnéza opakované expozice inhalačnímu antigenu + HRCT obraz + lymfocytóza v BALT Akutní exacerbace fibrotických forem – u nemocných se známou dg. vždy pomýšlet na tuto možnost, zhoršení kašle, dušnosti, bez průkazu vyvolávajícího agens nebo jiné komplikace
Polékové a postradiační poškození	Základem je dobře odebraná anamnéza s údajem o recentním zahájení potenciálně pneumotoxické medikace či radioterapii, s vyloučením infekční etiologie obtíží
Autoimunitní onemocnění	Zejména systémové choroby pojiva – např. antisyntetázový syndrom, idiopatické inflamatorní myopatie – manifestace zahrnuje teploty, dušnost, kašel, ale dále kloubní obtíže, svalovou slabost, rash Vaskulitidy – dušnost, kašel, mohou být subfebrilie – ne všichni pacienti mají hemoptýzu!!! V lab. anémie, při poškození ledvin renální insuficience, močový nález, diagnostickou metodou bronchoalveolární laváž
Plicní alveolární proteinózy	Mohou být familiární, autoimunitní nebo sekundární, akutní začátek obvykle u sekundárních – silikoproteinóza po masivní expozici křemíku. Zásadní anamnéza + bronchoalveolární laváž
Poškození plic chemickými látkami	Typická anamnéza, obvykle diferenciativně diagnosticky nečiní problém
Sarkoidóza	Akutní manifestace u Loeffgrenova syndromu – obvykle teploty, erytema nodosum a kloubní bolesti, kašel a dušnost nebývají
Kryptogenní organizující se pneumonie	Subfebrilie, kašel, dušnost, váhový úbytek, klinika hodně podobná chronické eozinofilní pneumonii – bez záchytu vyvolávajícího agens, bez reakce na antibiotika, smíšená alveolitida v BALT, dobrá odpověď na systémovou kortikoterapii
Akutní intersticiální pneumonie	Patří mezi idiopatické intersticiální pneumonie, rychle progredující dušnost, těžká respirační insuficience, dg. per exclusionem po vyloučení všech ostatních možných příčin

BALT – tekutina získaná bronchoalveolární laváží, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností

Řeším diferenciativní diagnostiku námahové dušnosti a kašle – kdy myslet na IPP?

Iniciálním, nezbytným a nevynechatelným krokem je pečlivě odebraná anamnéza. Vstupně se vyplatí získat co nejvíce informací o dalších chorobách pacienta včetně plicních nemocí v rodině, dosavadní medikaci, abúzu, současných i předchozích zaměstnáních, koníčcích a domácím prostředí nemocného (Tabulka 3). Podcenění odběru anamnézy může vést k indikaci zbytečných vyšetření, prodloužit diagnostický proces a oddálit stanovení správné diagnózy, na základě které může být nemocnému nabídnuta adekvátní léčba.

V rámci fyzikálního vyšetření nemocných by neměla být nikdy vynechána auskultace, protože fibrotizující intersticiální plicní procesy jsou provázeny poslechovým fenoménem krepitu. Krepitus je slyšitelný prakticky u všech nemocných s idiopatickou plicní fibrózou, pro kterou je dále charakteristický střední až vyšší věk nemocných a častější poškození mužů s anamnézou nikotinismu.

Pozornost je třeba věnovat i dalším příznakům, které mohou u pacientů dechové obtíže provázet a cíleně po nich pátrat. IPP mohou být a nezdědka bývají první manifestací systémových nemocí pojiva, kromě

kloubních obtíží by měl padnout i dotaz na příznaky suchosti sliznic, dysfagických obtíží, Raynaudův syndrom a kožní změny.

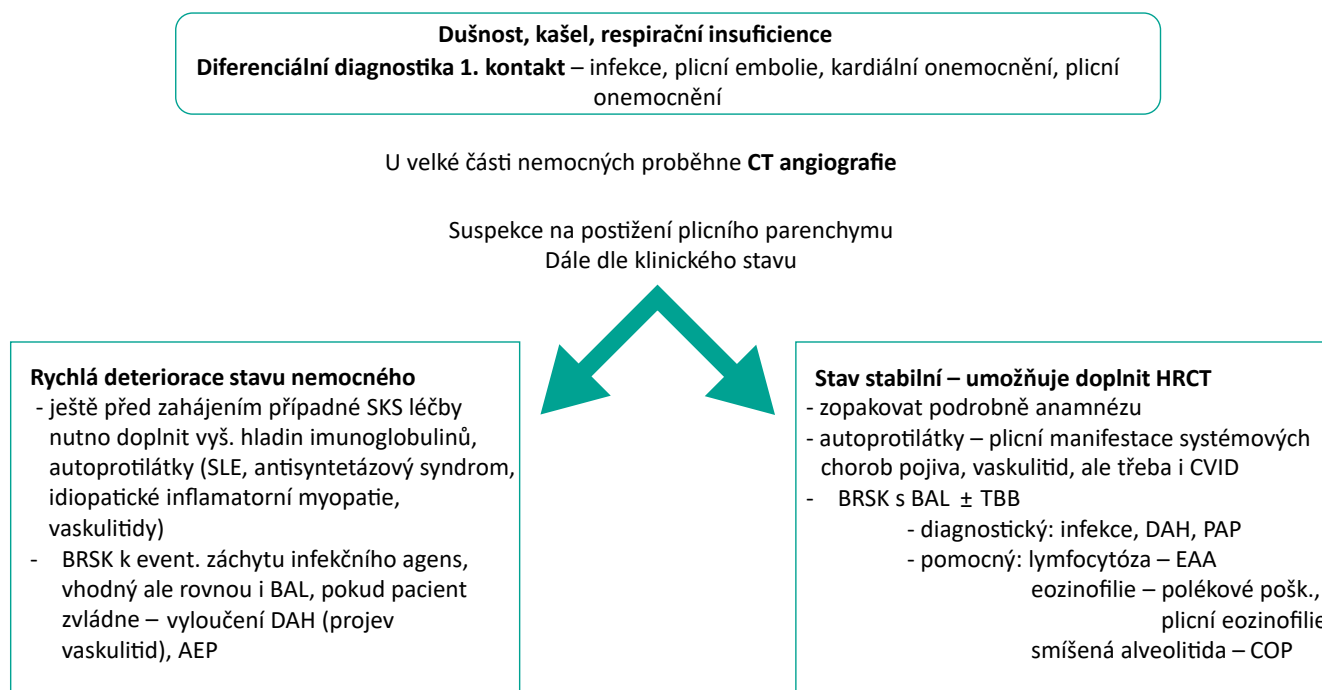
Co dělat, mám-li u pacienta podezření na IPP?

Dobře dostupný skiagram hrudníku a spirometrie k vyloučení/průkazu IPP nestačí. Určité diferenciativně diagnostické vodítko u neakutních pacientů může přinést vyšetření difuzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (TLco), kdy lze říct, že zcela normální hodnoty obvykle vylučují přítomnost významného IPP, s výjimkou alveolárních hemoragií. Vyšetření ale jednoznačně poškození plicního intersticia ani nepotvrdí, ani nevyloučí. Rozhodující úlohu hraje počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Nálezy získané prostřednictvím low dose počítačové tomografie (CT), CT vyšetření s kontrastní látkou, CT angiografie mohou vzbudit podezření na IPP, pro určení fenotypu IPP ale v žádném případě nestačí! Diagnostický postup se samozřejmě liší v závislosti na klinické závažnosti a průběhu onemocnění. Obrázek 1 shrnuje základní diferenciativně diagnostickou rozvahu a postup u nemocných s akutním a závažným průběhem onemocnění, obrázek 2 shrnuje obvyklá vyšetření, která slouží k diferenciativní diagnostice IPP

Tab. 3. Vztahy mezi anamnestickými údaji a intersticiálními plicními procesy

Rodinná anamnéza	Familiární intersticiální plicní procesy – dyskeratosis congenita, syndrom Heřmanského a Pudláka, plicní alveolární proteinóza, střádavé choroby, tuberózní skleróza (LAM), mutace surfaktantových proteinů, telomeropatie...
Osobní anamnéza	Idiopatické střevní záněty, autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhóza, systémová onemocnění pojiva včetně revmatoidní artritidy, anamnéza nádorového onemocnění, imunodeficity, kožní choroby, kardiovaskulární choroby – nutno znát i léčbu včetně potenciálně pneumotoxické medikace, i v minulosti (amiodaron, MTX, TNF-alfa inhibitory, cytostatika, immune check points inhibitory atd.)
Farmakologická anamnéza	Polékové plicní postižení – aktuální medikace se zaměřením na přípravky s vysokým rizikem pneumotoxicity
Abúzus	Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, RB-ILD, ale i IPF – nikotinismus; difúzní alveolární hemoragie při abúzu kokainu, talkózy, silikózy
Pracovní a sociální anamnéza	Exogenní alergické alveolitidy, pneumokoniózy, poškození plic chemickými látkami, plicní alveolární proteinózy

LAM – lymfangioleiomyomatóza, MTX – meotrexát, TNF – tumor nekrotizující faktor, RB-ILD – respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením, IPF – idiopatická plicní fibróza

Obr. 1. Vyšetřovací postup u nemocných s akutně probíhajícím intersticiálním plicním procesem

CT – počítačová tomografie, SKS – systémově podávané kortikosteroidy, SLE – systémový lupus erythematoses, BRSK – bronchoskopie, BAL – bronchoalveolární laváž, DAH – difúzní alveolární hemoragie, AEP – akutní eozinofilní pneumonie, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, CVID – běžný variabilní imunodeficit, TBB – transbronchiální biopsie, PAP – plicní alveolární proteinóza, EAA – exogenní alergické alveolitidy, COP – kryptogenní organizující pneumonie

s méně dramatickým nástupem příznaků, kde je IPP vstupně prokázán HRCT vyšetřením plic.

Co nám napoví HRCT plic?

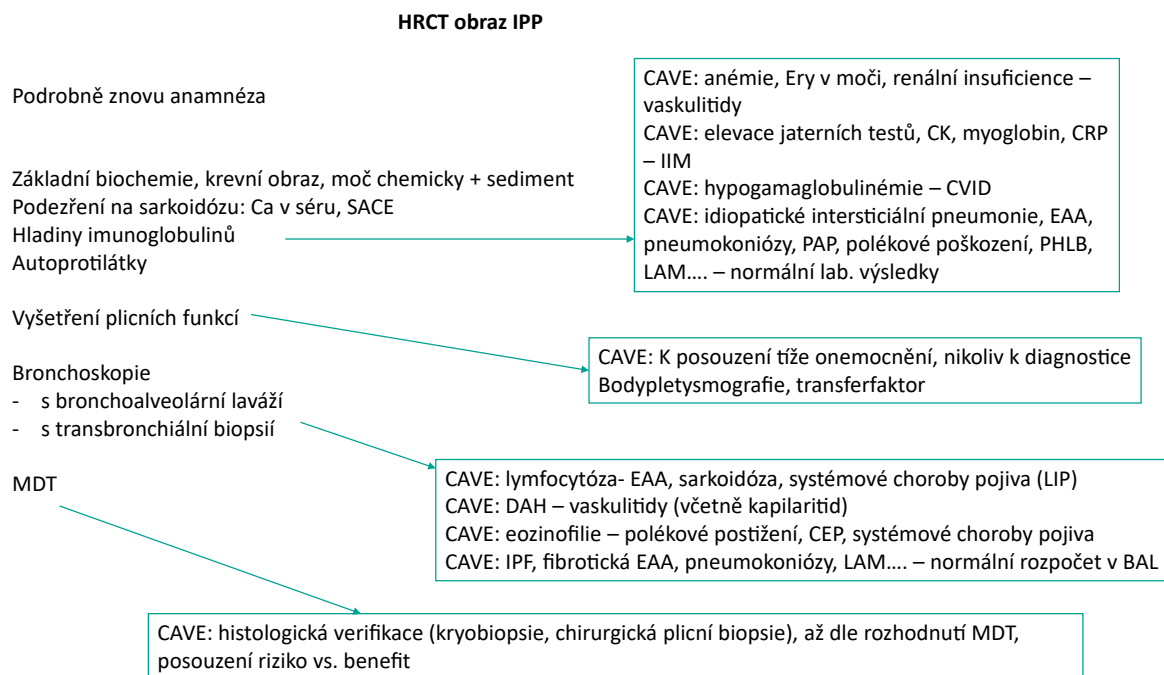
Distribuce a charakter morf detekovaných pomocí HRCT plic nejen prokáže přítomnost IPP, ale je důležitým diferenciálně diagnostickým vodítkem. Vyšetření přináší informace o dalších strukturách v oblasti hrudníku, včetně uzlin (mediastinální a hilová lymfadenopatie při sarkoidóze), pleury (pleurální plaky a kalcifikace při azbestóze), jícnu (dilatace jícnu nezřídka se stagnací potravy při systémové sklerodermii) atd., jejichž postižení může zúžit diferenciální diagnostiku.

Zatímco horní plicní laloky bývají dominantně postiženy u chorob vznikajících v příčinné souvislosti s jakoukoliv inhalační expozicí nebo u pacientů s pleuropulmonální fibroelastózou, obraz obvyklé intersticiální pneumonie je definován subpleurálním postižením s maximem dorzobazálně a s typickým kraniokaudálním gradientem. Centrálně

bývají naopak lokalizovány změny typické pro sarkoidózu nebo plicní alveolární proteinózu. Je třeba mít na paměti, že radiolog nestanovuje diagnózu, ale popisuje vzorce postižení. Tabulka č. 4 ukazuje, jaké choroby a vzorce postižení spolu mohou být asociovány. Kompletní výčet by významně přesahoval rámec sdělení, nicméně je důležité si uvědomit význam HRCT a spolupráce s radiologem v diagnostice IPP.

Potřebuji vždycky pro diagnostiku biopsii?

V minulém století byla zejména chirurgická plicní biopsie zlatým standardem v diagnostice IPP. Ne všichni pacienti jsou ale vhodnými kandidáty této metody, ať už z důvodu tíže postižení, přítomnosti komorbidit nebo jiných rizik, která výrazně snižují potenciální benefit chirurgické plicní biopsie. Popis vzorců postižení a rozvoj radiodiagnostiky významně přispěl k redukci počtu indikací, k dispozici máme navíc také možnost transbronchiální kryobiopsie, která má v indikovaných případech srovnatelnou výtěžnost a nižší morbiditu než chirurgická plicní biopsie.

Obr. 2. Vyšetřovací postup u nemocných s intersticiálním plicním postižením

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, IPP – intersticiální plicní proces, SACE – sérový angiotenzin konvertující enzym, MDT – multidisciplinární tým, CK – kreatinín, CRP – C-reaktivní protein, IIM – idiopatické inflamatorní myopatie, CVID – běžný variabilní imunodeficit, EAA – exogenní alergické alveolity, PAP – plicní alveolární proteinóza, PHLB – plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, LAM – lymfangiioleiomatomyóza, LIP – lymfocytární intersticiální pneumonie, DAH – difúzní alveolární hemoragie, CEP – chronická eozinofilní pneumonie, IPF – idiopatická plicní fibróza, BAL – bronchoalveolární laváž

Tab. 4. HRCT vzorce plicního postižení a asociace s konkrétními chorobami

Vzorec	Diagnózy
UIP	IPF, fibrotické exogenní alergické alveolity, plicní postižení při revmatoidní artritidě, plicní postižení při azbestóze
NSIP	Idiopatická NSIP, plicní postižení při systémových chorobách pojiva (vyjma revmatoidní artritidy), poléková poškození, exogenní alergické alveolity
OP	Systémová onemocnění pojiva (idiopatické inflamatorní myopatie), kryptogenní organizující se pneumonie, chronická eozinofilní pneumonie, sarkoidóza, difúzní alveolární hemoragie, postradiační poškození
Kombinace cyst a nodulů	Systémová onemocnění pojiva (Sjögrenův syndrom), lymfangiioleiomatomyóza, plicní histiocytóza z Langerhansových buněk
CPFE	IPF, exogenní alergické alveolity, systémové choroby pojiva
Noduly	Exogenní alergické alveolity, sarkoidóza, pneumokoniózy, lymfocytární intersticiální pneumonie, respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením, běžný variabilní imunodeficit, autoimunitní nemoci, polékové poškození, vaskulitidy – granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Mlhovité opacity, mozaiková perfuze	Difúzní alveolární hemoragie, akutní eozinofilní pneumonie, exogenní alergické alveolity, postradiační poškození, deskvamativní intersticiální pneumonie, NSIP, chronická eozinofilní pneumonie, plicní alveolární proteinóza, sarkoidóza, kryptogenní organizující se pneumonie, systémové nemoci pojiva aj. autoimunitní procesy

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, UIP – obvyklá intersticiální pneumonie, NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie, OP – organizující se pneumonie, CPFE – kombinace plicní fibrózy a emfyzému, IPF – idiopatická plicní fibróza

Zatímco diagnostika idiopatické plicní fibrózy (IPF) v současné době v typických případech nevyžaduje ani bronchoalveolární laváž, natož pak jakoukoliv biopsii, v některých případech je odběr vzorku tkáně s průkazem typických histopatologických změn podmínkou pro jistou diagnózu. Jedná se o sarkoidózu, kdy histologický průkaz epiteloidního granulomu není požadován pouze u nemocných s iniciální manifestací v podobě Loefgrenova syndromu – k odběru vzorku tkáně u nemocných s izolovaným nitrohruďným postižením nezřídka využíváme ultrazvukem navigovanou punkci uzlin a transbronchiální biopsii či biopsii bronchiální sliznice. Dalšími nemocemi, kde se bez histopatologického vyšetření neobejdeme, jsou plicní histiocytóza z Langerhansových buněk a většina případů lymfangiioleiomatomyózy.

Před indikací kryobiopsie nebo chirurgické plicní biopsie by měl být případ daného pacienta konzultován v rámci multidisciplinárního týmu, kterého se musí účastnit minimálně pneumolog a radiolog. Tento postup výrazně snižuje morbiditu a mortalitu nemocných a zvyšuje výtěžnost správně indikovaných vyšetření.

S jakými IPP se s největší pravděpodobností v praxi setkám?

S nemocnými s IPP se mohou setkat lékaři napříč všemi odbornostmi. Rozhodně neplatí, že např. oftalmolog může tuto kapitolu v učebnici s čistým svědomím vynechat, protože se přece jedná o plicní problematiku. Je to právě naopak, IPP postihujících izolovaně pouze

respirační trakt je méně než multisystémových chorob, kde mimo jiné může dojít v rámci základního onemocnění také k postižení plic.

Nejčastějšími IPP s primárním izolovaným postižením plicní tkáně jsou exogenní alergické alveolity (EAA) a IPF. Výrazně častější jsou nemoci, které postihují nejen plic, ale v různé míře také další orgány – v klinické praxi je to sarkoidóza a systémové choroby pojiva.

Závěr

V diferenciální diagnostice intersticiálních plicních procesů hraje zcela klíčovou úlohu správně odebraná anamnéza. K průkazu IPP a popisu

fenotypu plicního postižení se neobejdeme bez HRCT plic. Problematika IPP má obrovský mezioborový přesah a nezřídka vyžaduje diagnostiku a další management spolupráci lékařů více odborností. Iniciálně se s pacienty s IPP mohou potkat nejen pneumologové, ale zejména praktičtí lékaři, internisti, revmatologové nebo gastroenterologové. Diagnostikou a diferenciální diagnostikou by se měl vždy zabývat minimálně pneumolog ve spolupráci s radiologem, komplikované případy a taktéž všechny případy nemocných s fibrotizujícím intersticiálním plicním postižením jsou indikovány ke konzultaci v Centru pro intersticiální plicní procesy. Léčba závisí vždy na finální diagnóze a bývá taktéž mezioborová.

LITERATURA

1. Aktuální a pravidelně aktualizované doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu řady IPP, stejně jako aktuální a aktualizovaný seznam Center pro diagnostiku a léčbu IPP jsou k dispozici na www.pneumologie.cz – Guidelines | Pneumologie (navštíveno 14. 1. 2023) a Sekce pro intersticiální plicní procesy | Pneumologie (navštíveno 14. 1. 2023)
2. Matěj R, Polák J, Vašáková M. Intersticiální plicní procesy (2. vydání). Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-488-3

3. Kočová E, Kozár Vašáková M (ed.) et al. HRCT u intersticiálních plicních procesů v instruktivních kazuistikách (3. vydání). Maxdorf: Praha 2021. ISBN 978-80-7345-712-9
4. Šterclová M et al. Progredující fibrotizující intersticiální plicní procesy. Maxdorf: Praha 2022. ISBN 978-7345-741-9.

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz



Máte už předplaceno?



TIŠTĚNÝ ČASOPIS
8 čísel / rok – 1600 Kč



ROZŠÍŘENÁ E-VERZE
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



**SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ PUBLIKACE**



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

FANDÍME MLADÝM LÉKAŘŮM,
a proto předplatitelé do 35 let získají **50% SLEVU**



Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi
a Vnitřní lékařství
pod jednou hlavičkou

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

Přemysl Falt¹, Dana Ďuricová², Tomáš Fejfar³, Štěpán Šembera³, Ilja Tachecí³

¹II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCare, Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

³II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Gastroenterologie, hepatologie a digestivní endoskopie jsou rychle se rozvíjející obory medicíny s množstvím recentních pokroků v diagnostice a léčbě v rozsahu celého gastrointestinálního traktu. Cílem naší práce je shrnout recentní pokroky na poli významných gastroenterologických situací, jako je akutní pankreatitida, funkční dyspepsie, racionální léčba inhibitory protonové pumpy a idiopatické střevní záněty. Pokrok zaznamenala i hepatologie v přístupu k cholestatickým chorobám, v léčbě alkoholové hepatitidy a nealkoholové choroby jater (NAFLD) a v poznání patofyziologie bilirubinu a žlučových kyselin. Digestivní endoskopie je invazivní částí gastroenterologie a zmíněna jsou klíčová témata jako screening karcinomu pankreatu, využití umělé inteligence, resekce nízkorizikových neoplázií trávicí trubice, endoskopie tenkého střeva a pankreatobiliárních cest a extraluminální expanze endoskopie v podobě endoskopické submukózní a transmurální disekce, různých typů myotomie a využití lumen apozičních stentů.

Klíčová slova: gastroenterologie, hepatologie, digestivní endoskopie.

News in gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy

Gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy are rapidly evolving disciplines with significant advances in the diagnostics and treatment in the entire gastrointestinal tract. The aim of our article was to summarize new perspectives on relevant situations in gastroenterology and hepatology like acute pancreatitis, functional dyspepsia, rational indication of proton pump inhibitors, inflammatory bowel diseases (IBD), cholestatic liver diseases, alcohol induced hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and pathophysiology of bilirubin and bile acids. Digestive endoscopy represents an interventional part of gastroenterology and key recent topics are mentioned like pancreatic cancer screening, artificial intelligence, resection of low-risk neoplastic lesions, enteroscopy techniques, cholangio- and pancreatoscopy and extraluminal expansion of endoscopy techniques by means of endoscopic submucosal and transmural dissection, endoscopic myotomy and lumen apposing stents.

Key words: gastroenterology, hepatology, digestive endoscopy

Stejně jako téměř ve všech ostatních oblastech medicíny lze i v gastroenterologii a hepatologii pozorovat velké množství změn, objevů a inovací. Každý rok jsou publikovány tisíce studií, publikací a titulů, které tento vývoj prokazují. Klinická praxe se permanentně mění a vyvíjí. V podstatě tedy není možné vytvořit úplný a komplexní přehled novinek, zcela pokrývajících oba velké obory vnitřního lékařství. Určitou

pomoc v orientaci mohou poskytnout souhrny zajímavých prací publikované významnými národními a nadnárodními odbornými společnostmi a organizacemi, zpravidla spolu s doporučenými postupy. Následující odstavce tedy představují určitý výběr nejvýznamnějších či nejzajímavějších z nich, na základě osobních zkušeností, preferencí a odbornosti jednotlivých autorů sdělení.

doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
tacheci@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(3):198-206

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2023

Gastroenterologie

Závažnou a široce studovanou gastroenterologickou problematiku představuje akutní pankreatitida. Z pohledu medicíny založené na důkazech přetrvává celá řada kontroverzí v oblasti diagnostiky i léčby tohoto závažného a potenciálně smrtelného onemocnění. Všeobecně je doporučována časná a poměrně agresivní hydratace nemocných, přestože silné důkazy pro takový postup chybějí. Z tohoto pohledu zajímavá práce (Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis) byla publikována v prestižním New England Journal of Medicine (1). Prospektivní randomizovaná studie probíhala v 18 centrech, zařazeno bylo celkem 249 nemocných. Nemocní s agresivním infuzním protokolem dostávali bolusově úvodní dávku Ringer-laktátu v objemu 20 ml/kg a dále 3 ml/kg za hodinu postupnou infuzí. Pacienti ve skupině se středně intenzivní tekutinovou resuscitací dostávali v úvodu Ringer-laktát v objemu 10 ml/kg pouze v případě známek hypovolemie a dále 1,5 ml/kg za hodinu pokračující infuzí. Tekutinová nálož byla dále upravována podle klinického stavu. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován rozdílný výskyt středně těžké či těžké pankreatitidy (22,1 % vs. 17,3 %), studie byla předčasně zastavena pro signifikantně častější výskyt projevů hyperhydratace v první skupině (20,5 vs. 6,3 %). Pozoruhodná je také krátká střední doba (medián) hospitalizace (6 a 5 dní). Data naznačují nutnost přehodnocení dosavadního přístupu k rychlosti a objemu podávaných tekutin u nemocných s akutní pankreatitidou. V této souvislosti je důležité upozornit také na publikovaný adaptovaný klinický doporučený postup, který odpovídá na běžné otázky související s diagnostikou a léčbou tohoto závažného onemocnění (2). Pokud jsou alkohol i cholelitiáza jako příčina onemocnění vyloučeny, měly by se dále vylučovat poruchy metabolismu (hyperkalcemie nebo hypertriglyceridemie), vliv léků, mikrolitiáza, hereditární příčiny, autoimunitní pankreatitida, tumory pankreatu nebo Vaterské papily či anatomické anomálie (pancreas divisum). V iniciační fázi akutní pankreatitidy je doporučeno zvážit léčbu krystaloidními roztoky (především Ringer-laktátem) směřující k optimalizaci hemodynamických parametrů („goal-directed therapy“). Profylaktická léčba ATB není u nemocných s akutní pankreatitidou indikována, vynechání perorálního příjmu je doporučeno pouze při jasném důvodu (zvracení), enterální výživa je indikována do 72 hodin od přijetí. Při léčbě infikované pankreatické nekrózy je nutno individuálně zvážit, kdy je klinicky nutno provést drenáž nebo debridement časně a kdy je možno vyčkat a využít výhodnější, odložený výkon. U pacientů s akutní biliární pankreatitidou bez cholangitidy není indikováno urgentní ERCP.

Poněkud (neprávem) opomíjenou je oblast funkčních gastrointestinálních poruch. Recentně byl hodnocen vliv dietních opatření na léčbu dráždivého tračníku bez dominující zácpy (3). Randomizovaná byla porovnáována standardní dietní opatření (pravidelné jídlo, dostatek vlákniny, tekutin, redukce množství vypitého alkoholu, kávy, omezení pálivého koření), dieta označená jako low FODMAP (dieta chudá na sacharidy s krátkým řetězcem, které se špatně vstřebávají a jsou osmoticky aktivní v tenkém střevě – pšenice, cibule, česnek, luštěniny, mléčné výrobky, med, kvašené ovoce, květák a další) a bezlepková dieta. Všechny tři diety snížily obtíže nemocných srovnatelně, tradiční dietní omezení byla hodnocena jako levnější a snazší na dodržování.

Změny mikrobiomu stolice byly obdobné u všech srovnávaných diet. Další zajímavou prací z této oblasti je dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie hodnotící efekt fekální bakterioterapie (známé jako transplantace stolice) na symptomy a střevní mikrobiom ve 2. a 3. roce od podání léčby u nemocných s dráždivým tračníkem (4). Pacientům bylo aplikováno placebo nebo podána fekální bakterioterapie o objemu 30 g či 60 g přímo do duodena. Odpověď na léčbu byla pozorována v 26,3 % (u placebo), 69,1 % (30 g), respektive u 77,8 % (60 g) dva roky po podání léčby. Tři roky po podání léčby byl pozorován u jednotlivých skupin efekt u 27,0 %, 64,9 % a 71,8 % přičemž bylo dosaženo statisticky významného rozdílu mezi skupinou léčenou placebem a fekální bakterioterapií. Dysbióza stolice byla nižší pouze u nemocných léčených transplantací stolice. Nebyly pozorovány žádné dlouhodobé vedlejší účinky léčby.

V posledních letech se v rámci odborných společností v USA, Kanadě apod. objevují iniciativy zaměřené na racionalizaci léčby blokátory protonové pumpy (PPI). Důvodem je časté předepisování těchto léků bez jasné indikace, a to až v 2/3 případů, a hlavně potenciální nežádoucí účinky. Mezi ty patří chronické onemocnění ledvin, fraktury, demence a další. Kauzalita mezi užíváním léků a těmito vedlejšími efekty nebyla doposud často spolehlivě prokázána, přesto doporučuje Americká gastroenterologická asociace (AGA) u všech nemocných léčených PPI kontrolu indikací a při nejasné indikaci zvážit u každého nemocného vysazení, eventuálně snížení dávky. Jasnou indikací k dlouhodobé terapii PPI je refluxní choroba jícnu, a to zejména s refluxní esofagitidou, peptickými stenózami či s Barrettovým jícnem, dále některé případy eosinofilní esofagitidy. U nemocných s vysokým rizikem krvácení z horní části GIT je doporučeno léčbu PPI nevysazovat (5). Také v České republice vznikají v režii České gastroenterologické společnosti iniciativy vedoucí k monitoraci problematiky terapie PPI (dotazníkové průzkumy mezi gastroenterology, praktickými lékaři a internisty: <https://forms.office.com/pages/responsepage.aspx?id=DzilaT95UymIMkF0Een-Fjfh8vr8bPBMiAKFyaJmmLdUNOVSTQFQVDVHQk9DTzBZVE9TRzhSS0x->

Tab. 1. Přehled registrovaných preparátů tzv. „malých molekul“

Název účinné látky	Název preparátu	Mechanismus účinku	Terapeutické indikace
tofacitinib	Xeljanz	neselektivní JAK inhibitor (preferenčně JAK 1, 3)	UC RA, PsA, JIA, AS
filgotinib	Jyseleca	selektivní JAK 1 inhibitor	UC RA
upadacitinib	Rinvoq	selektivní JAK 1 inhibitor	UC, CN* RA, PsA, axiální spondylartritida, atopická dermatitida
ozanimod	Zeposia	modulátor S1P1 a S1P5 receptoru	UC roztroušená skleróza

JAK – Janus kináz enzymy; S1P – sfingosin-1-fosfát

UC – ulcerózní kolitida; CN – Crohnova nemoc; RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; AS – ankylozující spondylitida

* probíhá proces registrace

KOC4u) a směřující k doporučení racionální klinické praxe při indikaci i vysazování těchto léčiv.

V gastroenterologii je jednou z nejvýznamnějších oblastí základní i klinický výzkum v oblasti idiopatických střevních zánětů (IBD). V poslední době se setkáváme s významným rozšiřováním léčebného portfolia o nový typ perorální léčby (tzv. „malé molekuly“), zatím především u ulcerózní kolitidy. První skupinu těchto léčiv představují JAK inhibitory. JAK (Janus kinázy) jsou čtyři nitro-buněčné receptory (JAK 1, 2, 3 a tyrosin kináza 2), které zprostředkovávají odpovědi na různé cytokiny nebo růstové faktory zapojené do široké škály buněčných procesů, včetně zánětlivé odpovědi, hematopoézy a imunitních reakcí (6, 7). Prvním představitelem této skupiny je tofacitinib (neselektivní JAK inhibitor s preferenční inhibicí JAK 1 a 3), který byl registrován pro léčbu ulcerózní kolitidy již v roce 2018. V roce 2021 byl v Evropě registrován filgotinib (selektivní JAK 1 inhibitor) a o rok později upadacitinib (selektivní JAK 1 inhibitor). Kromě ulcerózní kolitidy jsou JAK inhibitory užívané i v léčbě revmatologických a kožních imunitně zprostředkovaných onemocnění a u upadacitinibu v současné době probíhá proces registrace i pro léčbu Crohnovy nemoci (Tab. 1). Druhou skupinu tzv. „malých molekul“ tvoří modulatory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), které se podílejí na regulaci důležitých imunologických a kardiovaskulárních účinků (8). Zatím jediným registrovaným zástupcem této skupiny je ozanimod (registrován pro léčbu ulcerózní kolitidy v roce 2022), což je modulator S1P1 a S1P5 receptoru, který reguluje migraci lymfocytů ze sekundárních lymfatických orgánů (lymfatické uzliny) do lymfatického a krevního řečiště. Vazbou ozanimodu na S1P1 receptor dochází k „zablokování“ migrace lymfocytů do periferního řečiště. Kromě ulcerózní kolitidy je ozanimod používán v léčbě relaps-remitentní roztroušené sklerózy a aktuálně probíhají klinické studie u pacientů s Crohnovou nemocí (Tab. 1).

Všechny registrované „malé molekuly“ jsou v současné době indikovány pro léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou, u kterých selhala konvenční nebo biologická léčba nebo tuto léčbu netolerují. Vyznačují se rychlým nástupem účinku, jsou proto vhodné pro léčbu jak v indukční, tak i udržovací fázi. Účinnost JAK inhibitorů byla prokázána nejenom u biologicky naivních, ale i u pacientů již dříve léčených biologickými preparáty (9-11). U ozanimodu byla pozorována vyšší účinnost u biologicky (anti-TNF) naivních pacientů ve srovnání s anti-TNF exponovanými nemocnými (8).

Velkou výhodou „malých molekul“ je proti biologickým preparátům také možnost perorálního podávání, absence imunogenicity (tvorby protilékových protilátek léčeným jedincem) a celkově kratší poločas eliminace, což představuje výhodu v případě potřeby rychlého přerušování léčby. Při respektování bezpečnostního profilu těchto léčiv a jejich potencionálních rizik s ohledem na konkrétního pacienta (průběh a aktivita střevního onemocnění, případné komorbidity) poskytují malé molekuly velmi příznivý poměr rizika a benefitu a významně rozšiřují terapeutické možnosti pro nemocné s IBD.

Hepatologie

Evropská asociace pro studium jater (EASL) vydala v roce 2022 prakticky současně několik nových doporučených postupů: pro diagnostiku

a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (12), diagnostiku a léčbu cystických lézí jater (13), léčbu jaterní encefalopatie (14) a diagnostiku a léčbu hemochromatózy (15).

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (PSC) se mimo aktualizace diagnostického algoritmu věnuje více i současnému pohledu na endoskopickou léčbu významných neboli relevantních striktur žlučodů pomocí balonové dilatace nebo krátkodobé stentáže. Nové doporučení přináší zejména v oblasti farmakoterapie, kde potvrzuje indikaci ursodeoxycholové kyseliny v dávce 15–20 mg/kg/den a zavedení bezafibrátu (PPAR α , γ , δ agonista) do první linie léčby pruritu. Efekt bezafibrátu v byl v této indikaci dobře dokumentován ve studii FITCH (Fibrates for itch) (16), která prokázala signifikantní redukci pruritu u nemocných s PSC u 45 % nemocných (vs. 11 % ve skupině s placebem).

Velice zajímavé jsou publikované výsledky multicentrické studie ze 6 center v USA zapojených do programu transplantace jater pro alkoholovou steatohepatitidu z let 2007–2020 (17). Autoři referují výsledky transplantace u 241 nemocných. 210 nemocných z toho bylo transplantováno při první atace alkoholové hepatitidy, 31 nemocných již mělo v anamnéze předchozí ataky onemocnění. Jinak byly skupiny shodné. Jedno- a tříleté přežívání po transplantaci bylo signifikantně lepší u nemocných bez předchozí anamnézy jaterní dekompenzace na podkladě steatohepatitidy. Předchozí dekompenzace byla spojena i se signifikantně vyšším rizikem škodlivého požívání alkoholu. Autoři tedy navrhuje první dekompenzaci jako kritérium pro případné zařazení nemocného k transplantaci. Práce tím dále přispívá k probíhající diskusi o vhodnosti indikace transplantace jater u nemocných s akutní alkoholovou steatohepatitidou nereagující na podání kortikoidů. Současně je na tomto místě ale nutné zdůraznit, že v České republice je diagnóza akutní alkoholové steatohepatitidy k transplantaci jater stále kontraindikací.

Další důležitá práce je z oblasti léčby chronických cholestatických chorob a dokladuje pozitivní efekt kyseliny obeticholové v 2. linii léčby primární biliární cholangitidy (18). Indikace nemocných k léčbě vycházela z registrační studie POISE, přičemž přináší data z reálné klinické praxe. Autoři porovnali skupinu 209 nemocných léčených dle POISE kritérií s neléčenými skupinami 1381 a 2135 nemocných ze dvou PBC registrů (Global PBC a PBC-UK). Nemocní byli sledováni a léčeni v průměru 6 let a léčba kyselinou obeticholovou byla spojena se signifikantně delším dožitím bez potřeby transplantace (2 % vs. 10 a 13 %).

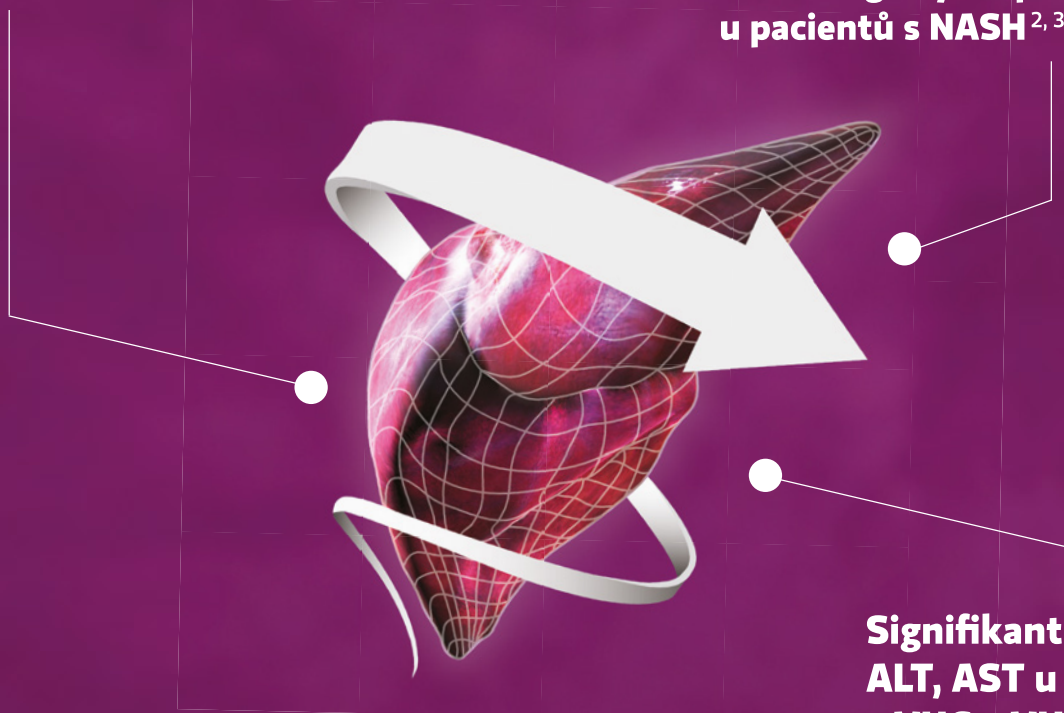
Rok 2022 byl spojen s významnými publikačními aktivitami také domácích autorů. Žížalová s kol. publikovala práci na téma využití sérových hladin žlučových kyselin jako možného neinvazivního markeru klinicky významné portální hypertenze (19). S přítomností klinicky významné portální hypertenze (portosystémový tlakový gradient minimálně 10 mm Hg) silně korelovaly ze zkoumaného spektra žlučových kyselin sérové hladiny taurochenodeoxycholové (TCDCA) a glykochenodeoxycholové kyseliny (GCDCA). Zejména sérové hladiny TCDCA pak prokázaly vysokou senzitivitu, přiměřenou specifitu a vysokou prediktivní hodnotu pro přítomnost klinicky významné portální hypertenze. Výsledky byly dále validovány na kontrolní skupině 214 nemocných, kteří též podstoupili invazivní měření portosystémového gradientu, a to s obdobným nálezem (AUROCs pro TCDCA, GCDCA:

URSOSAN®

ursodeoxycholová kyselina

Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou¹

Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH^{2,3}



Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB⁴

Literatura:

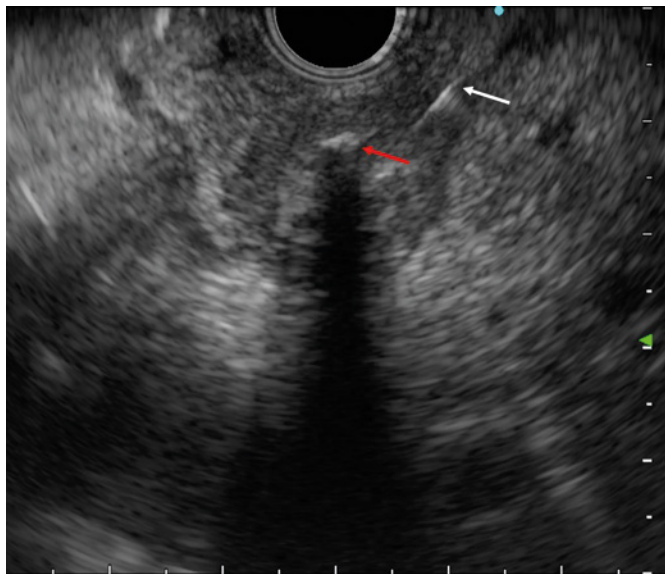
1. Roma M.G., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011; 121(12): 523–544.
2. Ratziu V., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54(5): 1011–1019.
3. Laurin J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996 Jun; 23(6): 1464–1467.
4. Chen W., et al. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003181.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s *intrahepatální cholestázou*: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. *Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu*: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. *Disoluce žlučových kamenů*: obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. *Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let*: 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115711975

Obr. 1. Periampulární hypoechogenní ložisko hlavy pankreatu vel. 17 mm obsahující artefakt plastového stentu procházejícího distálním choledochem (červená šipka) a s jehlou při odběru biopsie (bílá šipka), z resektátu duktální adenokarcinom T1 N0 M0



0,96 ± 0,01 a 0,92 ± 0,03). Autoři též sestavili prediktivní model klinicky významné portální hypertenze s využitím žlučových kyselin a dalších (dnes již známých a validovaných) neinvazivních ukazatelů a navrhuji použití kombinovaného portálního indexu tvořeného velikostí sleziny v dlouhé ose, AST/ALT poměrem a TCDCA.

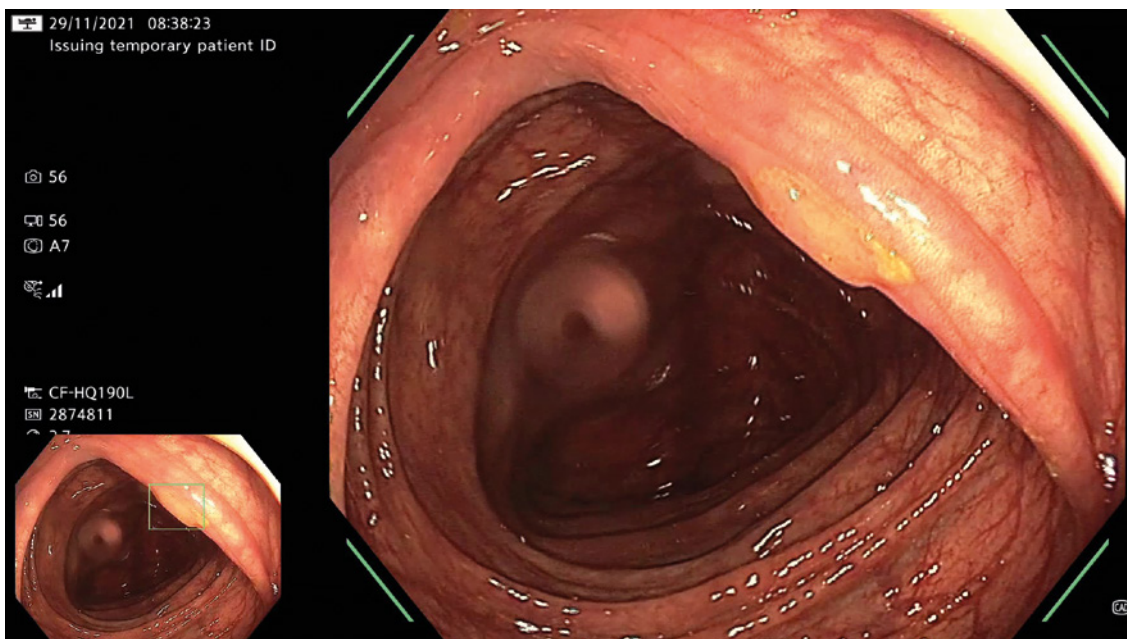
Bilirubin je znám jako silný endogenní antioxidant s imunomodulačním účinkem. Na jeho potenciálně prospěšný účinek se zaměřila společná česko-slovenská práce dokumentující vyšší hladiny celkového sérového bilirubinu a prevalenci Gilbertova syndromu u českých a slovenských vrcholových sportovců v porovnání se standardní českou populací (20). Analýza byla provedena u 536 vrcholových sportovců. K porovnání byla použita data 2594 subjektů ze studie

post-MONICA reprezentující obecnou českou populaci. Analýzou byly prokázány signifikantně vyšší hladiny bilirubinu ve skupině sportovců (11,6 vs 9,6 umol/l) i vyšší prevalence Gilbertova syndromu (22 % vs. 9,6 %). Autoři dávají tyto nálezy do souvislosti s možnou predispozicí k lepším sportovním výkonům u subjektů vystavených výrazné fyzické zátěži s potřebou rychlé regenerace. Další zajímavou a rozsáhlou prací, kterou je třeba uvést, je prospektivní intervenční dvojitě slepá randomizovaná studie publikovaná Šmídem a kol. (21). Autoři bylo randomizováno 60 nemocných s nealkoholovou tukovou chorobou jater (NAFLD) k podání omega-3 mastných kyselin nebo placebo a prospektivně 12 měsíců sledováno. Léčba vedla k signifikantnímu poklesu GGT jako známému ukazateli kardiovaskulární mortality i rizika rozvoje diabetes mellitus 2. typu u nemocných s NAFLD. Dále u nemocných, kteří současně redukovali hmotnost, léčba potencovala snížení jaterní steatózy dokumentované pomocí MR spektroskopie. Podávání omega-3 nenasycených mastných kyselin též vedlo ke změně složení lipidového spektra se zvýšením dokosahexaenové a eikosapentaenové kyseliny, které bylo prokázáno již po 3 měsících léčby. Léčba proti tomu nevedla ke snížení stupně jaterní fibrózy měřené pomocí elastografie jater, což je i dle závěru autorů vzhledem ke krátkodobosti intervence očekávatelné.

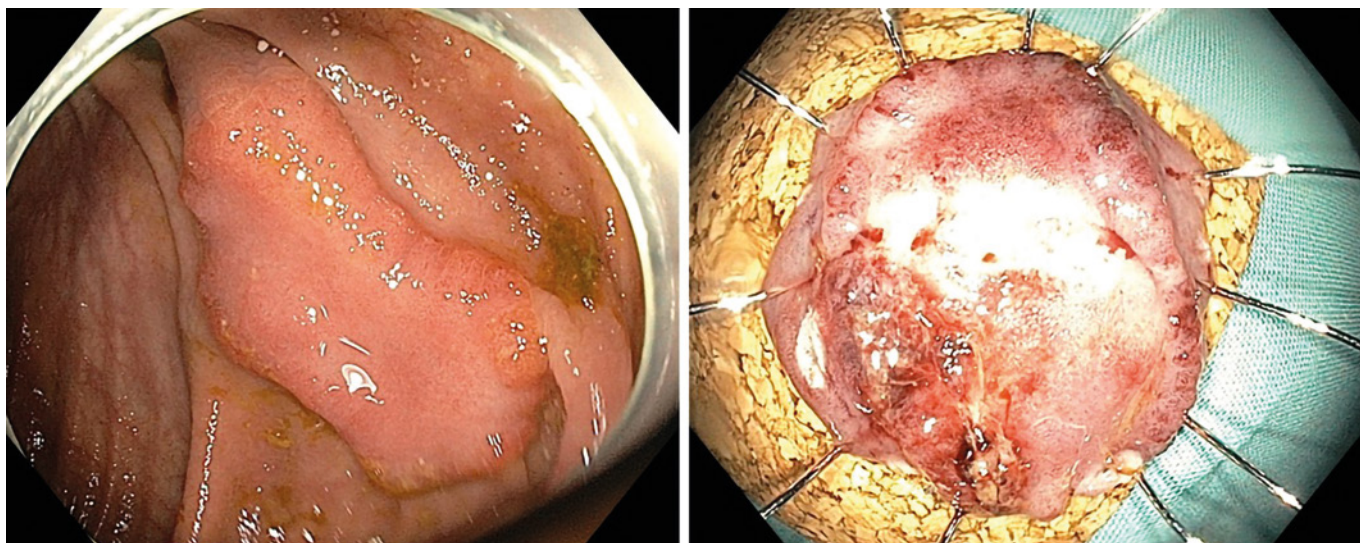
Digestivní endoskopie

Digestivní endoskopie je rychle se rozvíjející diagnostická a terapeutická modalita využitelná prakticky ve všech částech trávicí trubice včetně pankreatobilární oblasti. Minimálně invazivní léčba vybraných benigních a maligních nádorových onemocnění se stává metodou volby a nahrazuje tak léčbu chirurgickou a symptomatickou. Nejvýznamnější pokroky v digestivní endoskopii lze rozdělit na diagnostiku a časný záchyt některých gastrointestinálních onemocnění, léčbu časných neoplazií trávicí trubice a lumenální a extralumenální expanzi endoskopických technik.

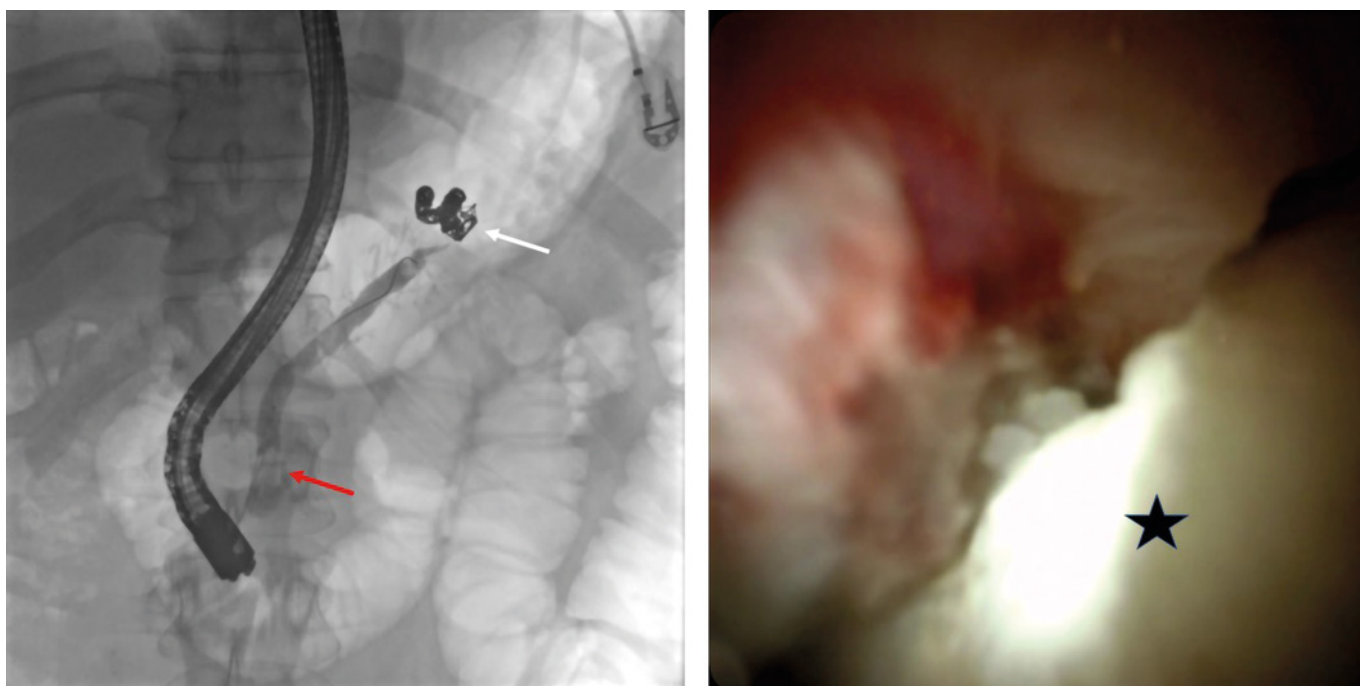
Obr. 2. Umělá inteligence při diagnostické koloskopii – v levém zmenšeném obrázku automaticky identifikována drobná pilovitá léze na řase orálního transversa



Obr. 3. Neoplastická léze cékoascendentního přechodu u nemocného s vysokým operačním rizikem (vlevo), resekát po endoskopické transmuranální resekcii (FTR) našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce G1 adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí (sm1) bez dalších rizikových známek



Obr. 4. Endoskopická retrográdní pankreatikografie u nemocného s chronickou algickou pankreatitidou s wirsungolitiázou v distální části vývodu (červená šipka) a prestenotickou dilatací vývodu, dále je patrný coiling po ošetření krvácení z pseudoaneuryzmatu lienální tepny (bílá šipka), vpravo pankreatikoskopie se zobrazeným bělavou litiázou (černá hvězdička), který byl následně rozdrcen elektrohydraulickou litotrypsií



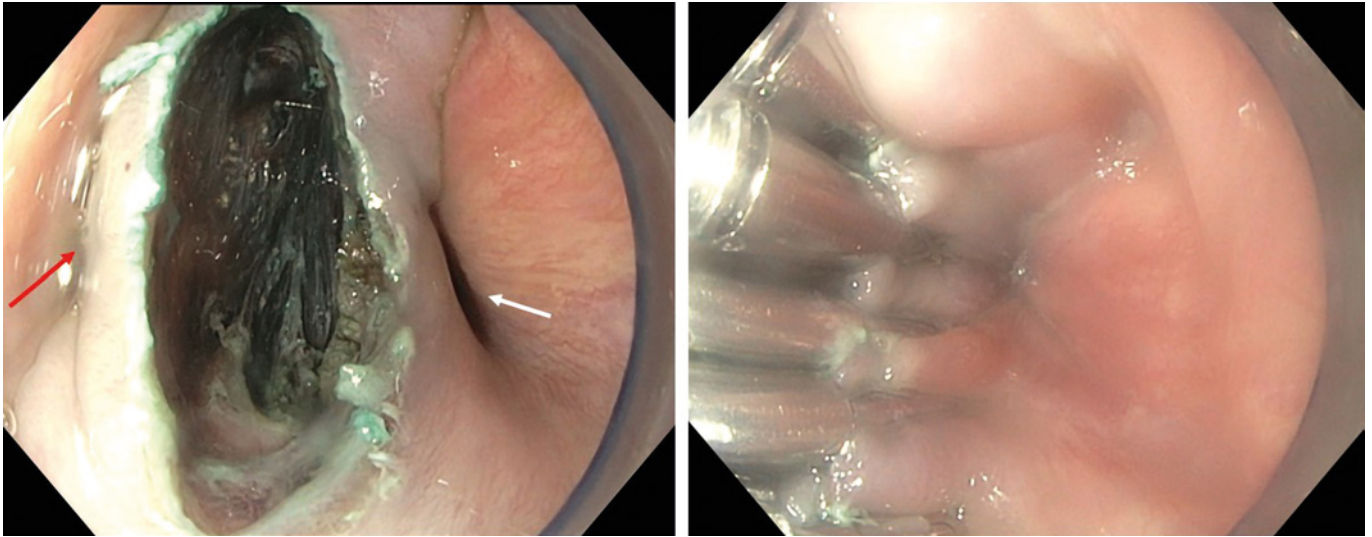
Od počátku tisíciletí fungující program screeningu kolorektálního karcinomu (K RK) v ČR je klíčovým důvodem významného poklesu incidence a mortality na tuto onemocnění. Další výzvou současné gastroenterologie v oblasti časného vyhledávání chorob je karcinom pankreatu s rychle se zvyšující incidencí a velmi špatnou prognózou (průměrné 5leté přežití nedosahuje 10 %). Současné pokroky v zobrazení pankreatu pomocí expertní endosonografie a magnetické rezonance umožňují zachyt ložisek pankreatu menších než 2 nebo dokonce 1 cm, které lze potenciálně kurativně chirurgicky resekovat s možným 5letým přežitím až 40 % (22, 23) (Obr. 1). V České republice je proto ve vybraných endoskopických centrech zahajován program časného zachytu karcinomu pankreatu ve skupině osob s vysokým rizikem jeho vzniku. Typickou indikací je tzv. familiární karcinom pankreatu, definovaný

jako výskyt onemocnění alespoň u dvou příbuzných na stejné straně rodu, z nichž alespoň jeden je příbuzným 1. stupně, dále hereditární chronická pankreatitida a některé genetické syndromy (Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, FAMMM, BRCA-2, Li-Fraumeni) a další (24). Jako rizikový faktor je diskutován i recentní diabetes mellitus (tzv. typ 3c) vznikající jako paraneoplastický projev onemocnění (25).

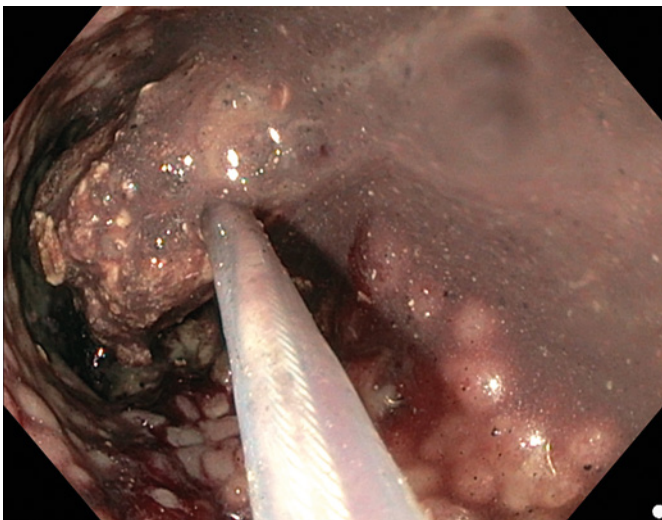
Další, rychle se rozvíjející oblastí digestivní endoskopie je využití umělé inteligence. Ze všech studovaných indikací je třeba zmínit v klinické praxi její již komerčně dostupné využití v detekci neoplastických lézí při diagnostické koloskopii (26) (Obr. 2) a její potenciál při jinak zdoluhavém manuálním odečítání nálezu kapslové enteroskopie (27).

Mini-invazivní techniky endoskopické resekce se již definitivně staly metodou volby v léčbě vybraných časných neoplazií jícnu, žaludku,

Obr. 5. Z-POEM – incize a vstup do septa oddělujícího Zenkerův divertikl (červená šipka) a jícen (bílá šipka) s již příčně přerušeným krikofaryngeálním svalem, vpravo kompletní uzávěr incize endoklipy



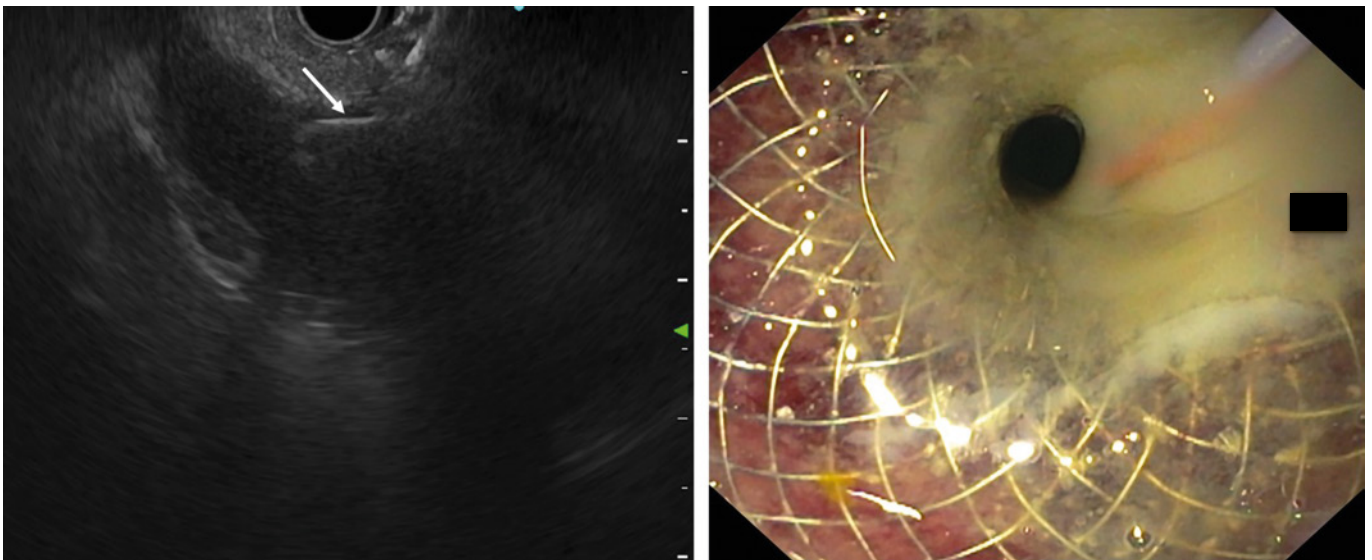
Obr. 6. Endoskopická nekrektomie po transgastrické drenáži a zpřístupnění ohraničené pankreatické nekrózy lumen-apozičním stentem, patrná nekrotická hmota uchopená kličkou a stěna dutiny tvořená granulační tkání



duodena a tlustého střeva (28). Populačně nejvýznamnější je možnost kurativní endoskopické léčby nízkorizikového T1 kolorektálního karcinomu, který je definován R0 en bloc resekci, maximálně povrchovou invazí do submukózy (sm1) a absencí dalších rizikových faktorů přítomnosti lymfatických metastáz (nízká diferenciace, lymfovaskulární invaze a pokročilý budding) (29). Kromě již dobře zavedené a rutinně prováděné endoskopické polypektomie a endoskopické slizniční resekce (EMR) zaznamenaly největšího rozvoje techniky endoskopické submukózní disekce (ESD) a endoskopické transmukální resekce (FTR) schopné en bloc resekce rozsáhlejších, fixovaných a obtížně lokalizovaných kolorektálních lézí (30) (Obr. 3).

Dalším významným pokrokem digestivní endoskopie je schopnost dosažení, vizualizace a terapie v dlouhou dobu nedostupných částech gastrointestinálního traktu (tenké střevo, žlučové cesty včetně žlučníku, pankreatický vývod a chirurgicky vyřazené části trávicí trubice). K již zavedeným metodám hluboké enteroskopie, jako je jednobalónová, dvoubalónová a manuální spirální enteroskopie se nově přidala

Obr. 7. Endoskopická cholecystoduodenostomie – vlevo endosonografický obraz akutní kalkulózní cholecystitidy s pericholecystitidou a empyémem, patrný transduodenálně zavedený lumen apoziční stent (část ve žlučníku označena bílou šipkou), vpravo je duodenální část stentu se zavedeným vodičem a vytékajícím hnisem



technika tzv. motorizované spirální enteroskopie, která je při kratším procedurálním času schopna hluboké sondáže tenkého střeva orálním i análním přístupem a dle potřeby ve většině případů i panenteroskopie s využitím běžných terapeutických procedur (biopsie, dilatace stenóz, resekce polypů a neoplastických lézí, koagulace angiektázií, stavění krvácení, extrakce cizích těles apod.) (31). Vyšetření žlučových cest pomocí cholangioskopu zavedeného pracovním kanálem duodenoskopu (tzv. systém „mother baby“) s možností biopsie a elektrohydraulické nebo laserové litotrypsy se stalo metodou volby u nemocných s indeterminovanou stenózou žlučových cest a obtížnou hepato-, chole- do- a cystikolitiázou (32, 33). Stejný systém lze ve vybraných případech využít i k tzv. pankreatikoskopii u vybraných nemocných s chronickou pankreatitidou (Obr. 4).

Moderní digestivní endoskopie není omezena pouze na lumen trávicí trubice, ale expanduje i do její stěny (tzv. „třetí prostor“) a extramurálně. V submukóze probíhá již výše zmíněná endoskopická submukózní disekce (ESD) slizničních neoplázií v různých modifikacích nebo resekce submukózních lézí pomocí tzv. submukózního tunelu (STER). Dalším příkladem může být tzv. intermuskulární disekce některých rektálních lézí probíhající mezi longitudinální a cirkulární vrstvou muscularis propria (34). Vytvoření submukózního tunelu s následným kontrolovaným přerušением svalové vrstvy (myotomií) se stalo také efektivní a bezpečnou alternativou chirurgické léčby

některých dysmotilitních poruch, jako je achalázie (perorální endoskopická myotomie – POEM), Zenkerův divertikl (Z-POEM) nebo gastroparéza (G-POEM) (35, 36) (Obr. 5). Mezi extramurální techniky lze řadit také již zmíněný koncept endoskopické transmuralní resekce (FTR). Jde o resekci neoplazie spolu s celou tloušťkou stěvné stěny pomocí dedikovaného nástavce endoskopu, umožňujícího současně efektivní uzavření perforace stěny (speciálním klipem) způsobené transmuralní resekcí pomocí kličky. V klinické praxi je již rozšířena modifikace (zjednodušení) s použitím tzv. „over-the-scope“ (OTS) klipu, který je nasazen ještě před vlastní resekcí kolorektálních nebo vzácněji duodenálních neoplázií (37). Terapeutické echoendoskopy a koncept tzv. lumen-apozičních stentů (LAMS) umožňuje kontrolované propojení dutých orgánů nebo kolekcí s apoziční peritoneální povrchů a tím i minimalizací rizika kontaminace peritoneální dutiny. Tato technika se již stala metodou volby v drenáži symptomatických pankreatických a retroperitoneálních kolekcí a čím dál častěji se používá i k cholecystogastro- nebo duodenostomii u pacientů s akutní cholecystitidou nevhodných k operačnímu řešení, paliativnímu řešení maligní obstrukce duodena (choledochoduodenoanastomóza, gastroenteroanastomóza) a v situacích chirurgicky alterované anatomie (EDGE, duodenojejunoanastomóza) (38). Vzhledem k technické náročnosti, potenciální rizikovitosti a nutnosti komplexní péče jsou tyto typy výkonů určeny do specializovaných endoskopických center (Obr. 6 a 7).

LITERATURA

- de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;387(11):989-1000.
- Manak J. 2022. Těžká akutní pankreatitida. Klinické doporučené postupy [online]. Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR) [Cit. 6. 4. 2023]. Available from: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/37-tezka-akutni-pankreatitida-final.pdf>
- Rej A, Sanders DS, Shaw CC, et al. Efficacy and Acceptability of Dietary Therapies in Non-Constipated Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Trial of Traditional Dietary Advice, the Low FODMAP Diet, and the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2876-87 e15.
- El-Salhy M, Winkel R, Casen C, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology.* 2022;163(4):982-94 e14.
- Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1334-42.
- Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(7):789-804.
- Pippis EJ, Yacyshyn BR. Clinical and Mechanistic Characteristics of Current JAK Inhibitors in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(10):1674-83.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-91.
- Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):591-601 e8.
- Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2 b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10292):2372-84.
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multi-centre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-28.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761-806.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol.* 2022;77(4):1083-108.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):807-24.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol.* 2022;77(2):479-502.
- de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(3):734-43 e6.
- Weinberg EM, Dukewich M, Jakhete N, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcohol-Associated Hepatitis and a History of Prior Liver Decompensation. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(12):1990-8.
- Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology.* 2022;163(6):1630-42 e3.
- Zizalova K, Novakova B, Vecka M, et al. Serum concentration of taurochenodeoxycholic acid predicts clinically significant portal hypertension. *Liver Int.* 2023;43(4):888-95.
- Woronyczova J, Novakova M, Lenicek M, et al. Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes. *Sports Med Open.* 2022;8(1):84.
- Smid V, Dvorak K, Sedivy P, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022;6(6):1336-49.
- Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, et al. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size: Positive Implications for Future Targeted Screening. *Pancreas.* 2016;45(7):1062-6.
- Canto MI, Almaro JA, Schulick RD, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology.* 2018;155(3):740-51 e2.
- Vaněk P, Zoundjiekpon V, Slodička P, et al. Screening karcinomu pankreatu: Nastal čas vykročit? *Gastroenterol Hepatol.* 2021;75(5):390-8.
- Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):490-500 e2.
- Lu Z, Zhang L, Yao L, et al. Assessment of the Role of Artificial Intelligence in the Association Between Time of Day and Colonoscopy Quality. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2253840.

27. Jain S, Seal A, Ojha A, Yazidi A, et al. A deep CNN model for anomaly detection and localization in wireless capsule endoscopy images. *Comput Biol Med.* 2021;137:104789.
28. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622.
29. Falt P. Endoscopic treatment of early colorectal cancer. *Vnitr Lek.* 2022;68(6):355-62.
30. Falt P, Zapletalova J, Urban O. Endoscopic full-thickness resection versus endoscopic submucosal dissection in the treatment of colonic neoplastic lesions \leq 30 mm-a single-center experience. *Surg Endosc.* 2022;36(3):2062-9.
31. Papaefthymiou A, Ramai D, Maida M, et al. Performance and safety of motorized spiral enteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2023.
32. Urban O, Evinova E, Fojtik P, et al. Digital cholangioscopy: the diagnostic yield and impact on management of patients with biliary stricture. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1364-7.
33. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51(5):472-91.
34. Moons LMG, Bastiaansen BAJ, Richir MC, et al. Endoscopic intermuscular dissection for deep submucosal invasive cancer in the rectum: a new endoscopic approach. *Endoscopy.* 2022;54(10):993-8.
35. Weusten B, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52(6):498-515.
36. Weusten B, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52(7):600-14.
37. Dolan RD, Bazarbashi AN, McCarty TR, et al. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):216-24 e18.
38. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54(2):185-205.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

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

Registrace je ZDARMA

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

Počet kreditů 3

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

TERMÍN:

březen až prosinec 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.cz

ODBORNÝ GARANT:

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

DÉLKA KURZU: 135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLENE, 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 SOLENE, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1 600 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2023 je 64 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, 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





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



Vnitřní lékařství

E-3

2023
ROČNÍK 69



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

KAZUISTIKY

Ústup retroperitoneální fibrózy po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a glukokortikoidy s následnou udržovací léčbou rituximabem

Barakatov syndróm

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Finerenon

VE ZKRATCE

Co je nového v doporučeních ESC pro léčbu chlopenních vad?

KOMENTÁŘ

Komentář k článku „Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie“ z psychologického hlediska

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



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Obsah

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Ústup retroperitoneální fibrózy po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a glukokortikoidy s následnou udržovací léčbou rituximabem

Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab

Zdeněk Adam, Aleš Čermák, Hana Petrášová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Fojtík, Luděk Pour, Ivanna Boichuk, Marta Krejčí, Zdeněk Král, Petr Benda - - - - - E4

Barakatov syndróm

Barakat syndrome

Beáta Arciniegas Berkešová, Zoltán Borbély - - - - - E16

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Finerenon

Finerenone

Jan Vachek, Vladimír Tesař - - - - - E20

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Co je nového v doporučeních ESC pro léčbu chlopenních vad?

Whats new in ESC Guidelines for the management of valvular heart disease?

Marian Branny - - - - - E24

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

Komentář k článku „Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie“ z psychologického hlediska

Svatava Krejčová - - - - - E28

Ústup retroperitoneální fibrózy po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a glukokortikoidy s následnou udržovací léčbou rituximabem

Zdeněk Adam¹, Aleš Čermák², Hana Petrášová³, Zdeněk Řehák⁴, Renata Koukalová⁴, Zdeněk Fojtík¹, Luděk Pour¹, Ivanna Boichuk¹, Marta Krejčí¹, Zdeněk Král¹, Petr Benda⁵

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

²Urologická klinika LF MU a FN Brno

³Klinika radiologie a nukleární medicíny – LF MU a FN Brno

⁴Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

⁵Chirurgická klinika LF a FN Brno

Idiopatická retroperitoneální fibróza je vzácné onemocnění charakterizované rozvojem fibroinflamatorních infiltrátů v periaortální a periiliakální oblasti s výraznou fibrózou.

Aberantní tkáň obvykle obklopuje infrarenální abdominální aorty, dolní dutou žílu a iliakální cévy. Tento proces se může šířit do okolí a často zachytit uretery. Zavětí ureteru do těchto fibrózních hmot způsobuje poruchu drenáže ledviny s rozvojem obstrukční uropatie a renálního selhání. Častým příznakem této nemoci jsou bolesti v bederní oblasti, břišní bolesti. Bolesti jsou často pociťovány v oblasti třísla a mohou vyzařovat do laterální strany stehna, často se zhoršují v noci a nejsou ovlivnitelné změnou polohy. Chorobu často provázejí projevy systémové zánětlivé odpovědi (patologická únava, horečka, anorexie a úbytek hmotnosti).

Popisovaný 56letý pacient uváděl zprvu bolesti v bederní krajině, které byly mylně interpretovány jako vertebrogenní. Později se objevily také bolesti v oblasti pravého hypogastria s vyzařováním do třísla kolikovitého charakteru, které vzbudily podezření na ledvinovou koliku, a vedly k odeslání na urologii. Urologové zjištěnou hydronefrózu vyřešili JJ stentem a odebrali histologii s průkazem retroperitoneální fibrózy se znaky onemocnění asociovaného s IgG4 (IgG4 related disease – IgG4-RD). Léčba byla zahájena prednisonem v dávce 1 mg/kg. Uvedenou dávku však pacient netoleroval, a tak jsme přešli na kombinovanou léčbu a podali anti-CD20 monoklonální protilátku, rituximab 375 mg/m² den 1, cyklofosamid 300 mg/m² den 1 a 15 a dexametazon 20 mg, celková dávka v infuzi 1. a 15. den dvacetiosmidenního cyklu. Ve čtvrtém měsíci léčby kontrolní FDG-PET/CT zobrazení prokázalo přetrvávající reziduální aktivitu v retroperitoneálním ložisku, a proto jsme léčbu prodloužili na 8 měsíců. Subjektivní potíže při ukončení léčby již téměř vymizely a vývoj ložiska budeme sledovat metodou FDG-PET/CT. Poté navázala udržovací léčba rituximabem v 6měsíčních intervalech.

Základem léčby retroperitoneální fibrózy jsou glukokortikoidy. Onemocnění je ale také léčitelné imunosupresivy (cyklofosamid, azathioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil) a také biologickou léčbou (rituximab, tocilizumab, infliximab a nejnověji sirolimus). Účinek těchto léků byl popsán formou popisů případů či malých souborů pacientů. Tyto léky umožní snížit kumulativní dávku glukokortikoidů a jejich nežádoucí účinky. A proto jsme u našeho pacienta použili tento způsob léčby s nižší kumulativní dávkou glukokortikoidů, a tedy i menšími nežádoucími účinky. Kombinovaná léčba je vhodná pro všechny pacienty, u nichž je léčba glukokortikoidy spojena s intenzivními nežádoucími účinky anebo samotná glukokortikoidní léčba nevede k ústupu nemoci.

Klíčová slova: retroperitoneální fibróza; onemocnění asociované s IgG4 (IgG4 related disease), rituximab, cyklofosamid.

Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab

Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRF) is a rare condition characterized by the development of a peri-aortic and peri-iliac tissue showing chronic inflammatory infiltrates and pronounced fibrosis. Ureteral entrapment with consequent obstructive uropathy is one of the most common complications, which can lead to acute renal failure and, in the long term, to varying degrees of chronic kidney disease. Common symptoms at onset include lower back, abdominal or flank pain, and constitutional symptoms such as malaise, fever, and anorexia and weight loss. Pain is frequently referred to the hip, to the groin and to the lateral regions of the leg, with nocturnal exacerbations, and typically does not modify with position.

We report a case of 56 year-old male with recurrent lower back pain and lower abdominal pain. Contrast-enhanced computed tomography and was suggestive of retroperitoneal fibrosis and unilateral ureteral occlusion. Histologic examination with immunohistochemical staining for IgG4 demonstrate IgG4-related retroperitoneal fibrosis. Therapy was started with prednisone 1 mg/kg, but the tolerance of this dose was poor. Therefore the therapy was switched to combination of rituximab 375 mg/m² on day 1, cyclophosphamide 300 mg/m² mg infusion and dexamethasone 20 mg total dose infusion on day 1 and 15 in 28 days cycle. FDG-PET/CT control in fourth month showed residual accumulation of FDG in retroperitoneal fibrotic mass, and therefore the therapy was prolonged to 8 month. The subjective symptoms of this diseases disappeared in the 8th month. Then the maintenance therapy, administration of rituximab in 6 month interval, was started.

The activity of this disease be further evaluated by FDG-PET/CT imagination.

Glucocorticoids are considered the cornerstone of therapy. The use of other immunosuppressive agents, including cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil and biological agents such as rituximab, tocilizumab and infliximab and sirolimus have been reported as a valuable option mostly in case reports, cases series and small studies. This agents allowed to reduce cumulative dose of glucocorticoids and its adverse effects. Therefore in our patients we preferred combination of rituximab cyclophosphamide s dexamethasone with lower dose of prednisone.

This combination is preferable for patients who cannot tolerate glucocorticoids or who are likely to suffer from significant glucocorticoids -related toxicity.

Key words: retroperitoneal fibrosis, IgG4 related disease, rituximab, cyclophosphamide.

Úvod

Bolesti v bederní krajině mají poměrně širokou paletu příčin, od nejčastějších deformativních změn, přes axiální spondyloartritidu anebo bolesti způsobené destrukcí obratlů mnohočetným myelomem až po bolesti, které jsou způsobeny patologickými procesy v pánvi. A jednou z příčin bolesti v bederní oblasti je také retroperitoneální fibróza. Tato poměrně vzácná diagnóza přivádí pacienty k lékaři často s bolestmi v průběhu ureteru, které se promítají jak do lumbální krajiny, tak ale i do levého či pravého hypogastria, mohou vyzařovat do oblasti třísla a u mužů i do varlete. Na cílené otázky pacient obvykle odpoví, že bolest má intermitentní až kolikovitý charakter, takže často vznikne podezření na lithiázu v ureteru.

Idiopatická retroperitoneální fibróza byla popsána v roce 1948, ale teprve od roku 2012 víme, že může být asociována s onemocněním asociovaným s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD), takže v roce 2022 mluvíme o retroperitoneální fibróze asociované s IgG4-RD či bez průkazu této asociace. Nemoc se může projevit dalšími příznaky: systémovými zánětlivými projevy, hydronefrózou, renální insuficiencí, případně nově diagnostikovanou hypertenzí či zhoršením již stávající hypertenze. I když nemoc diagnostikují a léčí urologové, kroky těchto pacientů nejdříve vedou k praktickému lékaři, internistovi anebo revmatologovi, a proto tento článek cílíme do časopisu Vnitřní lékařství (1–3). Tito lékaři však pouze vyslovují podezření a musí poslat pacienta na urologii k další diagnostice a léčbě, jak popisují urologové v české

a slovenské literatuře (4–7). Nemocné nejčastěji přivádí k urologům hydronefróza, která je důsledkem této nemoci.

Popis případu

Pacient, narozený v roce 1965 (56 let) doposud nebyl vážně nemocen a žádné léky dlouhodobě neužíval. Kolem Vánoc roku 2020 začal pociťovat křečovitě bolesti lokalizované v pravém hypogastriu přecházející až do třísla. Bolesti však pociťoval i v bederní krajině. Jeho bolesti v průběhu dne kolísaly a s postupem času se zvyšovala jejich intenzita. Při první návštěvě nízkoprahového příjmu nemocnice byly jeho bolesti zhodnoceny jako lumbalgie, a tak s léky tlumícími bolest byl odeslán domů. Pak však navštívil svoji praktickou lékařku, která se jej velmi pečlivě vyptávala na charakter bolesti a jejich průběh v čase a která z jeho anamnézy vyvodila, že jeho potíže nejvíce odpovídají kolikovitým bolestem při urolitiáze, a proto jej poslala na urologii. Urologové vyšetřili břicho ultrazvukem a zjistili hydronefrózu na pravé straně.

Indikované nativní CT vyšetření ledvin potvrdilo jednostrannou dilataci dutého systému ledviny bez průkazu obturující lithiázy. Vyšetření odhalilo patologickou tkáň v retroperitoneu obklopující velké cévy a pravostranný ureter, viz obrázek 1.

Tento problém okamžitě řešili zavedením JJ stentu, s jehož pomocí obnovili drenáž ledviny, což vedlo k úpravě hydronefrózy. Pro objasnění povahy patologické tkáně v retroperitoneu naplánovali urologové další

Obr. 1. Iniciální nativní CT vyšetření ledvin (v koronární a transverzální rovině) potvrzující dilataci dutého systému pravé ledviny, jejíž příčinou je patologická tkáň v retroperitoneu působící obstrukci pravého močovodu



Obr. 2. CT vyšetření břicha v nativní a dvou postkontrastních fázích blíže charakterizující retroperitoneální patologickou tkáň s homogenním syčením (označeno velkou šipkou), lokalizovanou ventrálně a laterálně od velkých cév (společné ilické tepny označeny kroužky), jejichž průchodnost je zachována. Vpravo lze sledovat hyperdenzitu zavedeného JJ stentu (malá šipka)



CT vyšetření dutiny břišní s aplikací jódové kontrastní látky intravenózně (březen 2021), viz obrázek 2.

Toto vyšetření odhalilo patologický, postkontrastně se sytící infiltrát kolem bifurkace aorty a dolní duté žíly. Pravostranný ureter byl částečně do tohoto infiltrátu také zavzatý. Následovala laparoskopie s odběrem materiálu na histologii. Závěr histologického hodnocení

zněl: Retroperitoneální fibróza asociovaná s onemocněním asociovaným s IgG4 (IgG4-related disease –IgG4-RD)“. Imunohistochemické vyšetření popsal velmi četné IgG4+plazmocyty. Proliferační index KI67 byl 25 %. Vzhledem k tomu, že IgG4-RD může mít i vícečetná ložiska, bylo před zahájením léčby provedeno FDG-PET/CT vyšetření (dne 2. 6. 2021). Toto vyšetření zachytilo metabolicky aktivní infiltrát, který obkružoval

kaudální část břišní aorty v oblasti bifurkace (SUVmax 16) a dále obkružoval odstup pravostranných společných ilických cév (SUVmax 11). Kraniaálně infiltrát zasahoval do výše dolních okrajů ledvin, kaudálně k bifurkaci aorty. Obdobný metabolicky aktivní infiltrát byl v oblasti společných ilických tepen až po jejich bifurkaci. Vyjma tohoto nálezu nebyla v organismu prokázána další patologická ložiska. Laboratorní vyšetření před léčbou neprokázalo žádné patologické odchylky. Krevní obraz byl zcela v normě, markery zánětu nebyly zvýšeny a koncentrace imunoglobulinu IgG4 v séru byla také v normě, což ovšem IgG4-RD nevyklučuje. Vzhledem k tomu, že laboratorní parametry nevybočovaly z fyziologického rozmezí, je zde neuvádíme.

Léčba byla zahájena počátkem června 2021 ihned po provedení FDG-PET/CT vyšetření. Iniciální léčba byla založena na prednisonu v dávce 1 mg/kg, což u pacienta bylo 80 mg. Pacient však prednison v uvedené dávce začal brzy velmi špatně tolerovat, začaly se zvyšovat ranní glykemie, léčbu provázely poruchy spánku a hlavně, po 14 dnech této léčby vůbec neustupovaly symptomy nemoci, spíše byly intenzivnější. A proto jsme přešli na léčebnou kombinaci, kterou s úspěchem používáme u dalších pacientů s IgG-RD, sestávající z léků, jejichž použití je popisováno i u pacientů s retroperitoneální fibrózou. Pacient dostával rituximab v dávce standardně používané u nízké agresivních lymfoproliferací (375 mg/m²) v infuzi 1x za 28 dní, cyklofosamid 300 mg/m² (600 mg celková dávka) v infuzi 1. a 15. den a dexametazon 20 mg v infuzi 1. a 15. den v 28denním cyklu. Dexametazon je zde zároveň i premedikací před podáním infuze rituximabu (Rixathonu). Podobnou kombinací používám pro léčbu nízké agresivního lymfomu – Waldenströmovy makroglobulinémie.

Úvodní dávku prednisonu 80 mg jsme po 14 dnech snížili na 60 mg a pak postupně dále snižovali na tolerovanou dávku. Kontrolní FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno 6. 9. 2021, tedy ve čtvrtém měsíci léčby. Při tomto vyšetření byla popsána regrese metabolické aktivity v rozsahu sledovaného infiltrátu, ale v několika místech infiltrátu byly ještě patrná rezidua akumulace FDG. Nedošlo k tedy k úplnému vymizení zvýšené akumulace FDG v infiltrátu. Kontrolní CT vyšetření bylo provedeno v 5. měsíci léčby (viz Obr. 3) prokázalo parciální regrese nemoci, ale nikoliv vymizení. A proto léčba pokračovala aplikacemi rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu celkem 8 měsíců. Pak jsme přešli na udržovací léčbu, aplikaci rituximabu v 6měsíčních intervalech, jak je doporučováno pro pacienty s Ig4RD. Tato léčba probíhá, v únoru 2023 byl aplikován další rituximab a další rozhodnutí o délce udržovací léčby bude dle kontrolního FDG-PET/CT zobrazení. Úplného vymizení fibrotických hmot v retroperitoneu možná nebude dosaženo, cílem léčby je, aby v ložisku nemoci vymizela patologická akumulace FDG. Proto pro dlouhodobé sledování bude použito FDG-PET/CT vyšetření.

Vývoj nemoci na FDG-PET/CT zobrazení dokumentuje obrázek 4.

Diskuze

Definice nemoci a její incidence

Retroperitoneální fibróza je termín používaný pro nález fibrotických retroperitoneálních infiltrátů, které často způsobují obstrukci ureteru.

Název má tato choroba po urologovi, který ji popsal již v roce 1948, Ormondova choroba (8).

Retroperitoneální fibróza se dříve členila na idiopatickou formu, která činila více než 75 % všech případů, a na sekundární, u níž se předpokládaly určité vyvolávající příčiny (maligní procesy v pánvi, infekce, radioterapie na tuto oblast, operace v této oblasti apod.). Hledána byla souvislost s léky a bylo vzneseno podezření, že některé léky mohou přispívat k jejímu vzniku. Tyto zprávy mají původ v observačních studiích. V případě lékových souvislostí není zcela jasné, zda šlo o časovou koincidence nebo příčinnou souvislost, jak uvádějí i recentní publikace zaměřené na souvislost vzniku retroperitoneální fibrózy s lékovou expozicí. Nejvíce suspektní se z tohoto hlediska jeví léky odvozené od ergotaminu (9, 10).

Po roce 2012, kdy byla nově definována jednotka IgG4-RD, se idiopatická retroperitoneální fibróza rozčlenila retroperitoneální fibrózu s průkazem IgG-RD a idiopatickou retroperitoneální fibrózu bez průkazu IgG-RD. Toto dělení však nemá zásadní terapeutické důsledky. Retroperitoneální fibróza je vzácné onemocnění, její incidence není v ČR zmapována. Zahraniční prameny uvádějí incidence 0,1–1,3 případy/100 000 osob. Poměr mužů a žen je 2 : 1 až 3 : 1. Nemoc je nejčastěji diagnostikována ve věku 55–60 let (11,12).

Klinické příznaky a laboratorní nálezy

Systémové příznaky a bolesti

Systémové zánětlivé projevy (patologická únava, nechut k jídlu, úbytek hmotnosti a případně subfebrilie) mohou ohlašovat počátek onemocnění. Systémové zánětlivé příznaky však provázejí jen některé případy této nemoci, ne všechny, náš pacient je neměl.

Pravidelně je však tato nemoc provázena bolestí v bederní oblasti, případně bolestí břicha, kterou pacienti často lokalizují do průběhu ureteru neboli do levého či pravého hypogastria. Někdy je bolest pociťována i v tříse. A občas také pacienti udávají bolesti v bederní oblasti, takže může dojít i mylné interpretaci, že to jsou bolesti způsobené deformativními změnami páteře (11, 12). Bolesti jsou obvykle tupé, nejsou ovlivnitelné změnou polohy, často jsou intenzivněji pociťované v noci a zmenšují se při používání nesteroidních antiflogistik. Postižení ureteru může občas imitovat koliku. Onemocnění může mít vliv na peristaltiku, takže obstipace je někdy dalším symptomem, popisovaným pacienty. Obstipace však obvykle nebývá závažná (4–7).

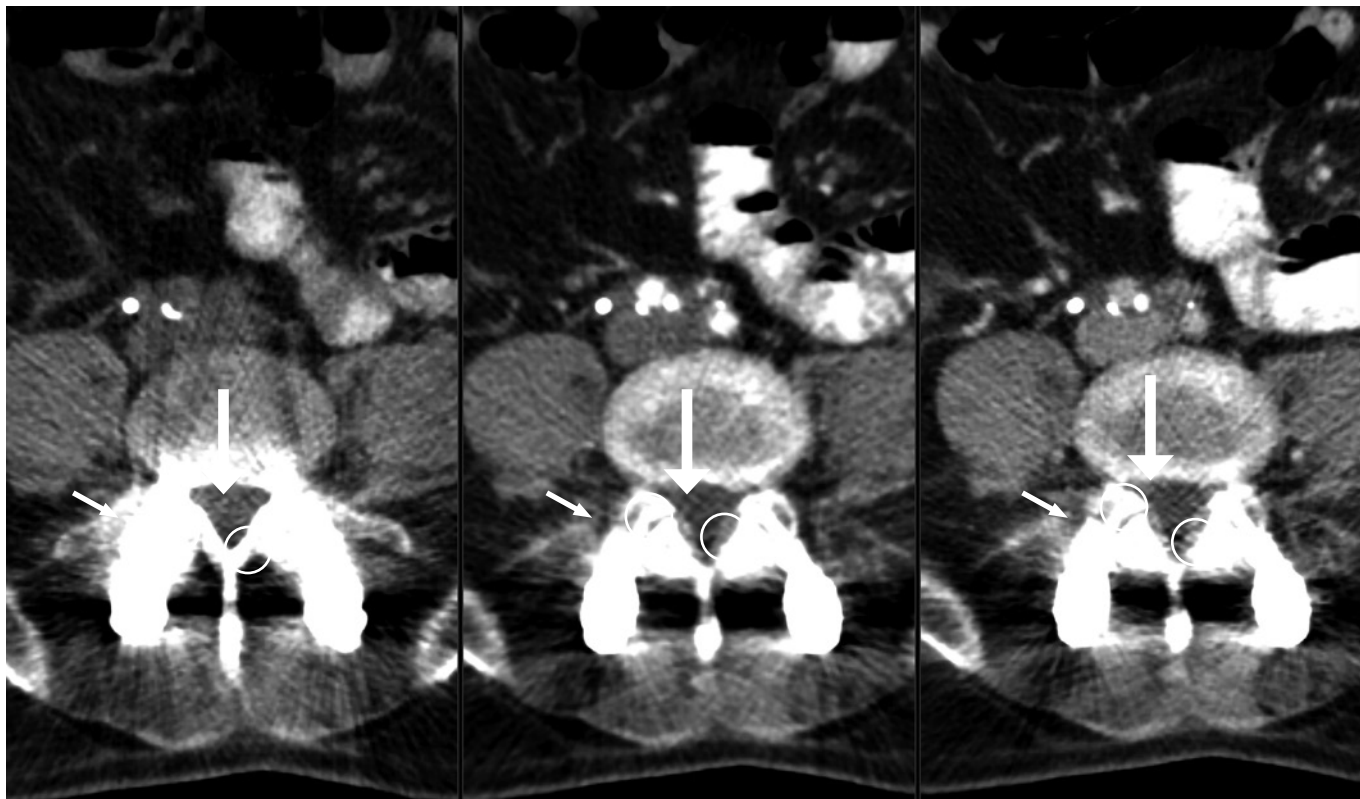
Urologické příznaky

Mimo již výše zmíněné kolikovitě bolesti patří k dalším urologickým příznakům bolesti varlete, hydrokéla, případně varikokéla. Varikokéla je důsledkem komprese spermatické žíly retroperitoneální fibrózou.

(Pozor, varikokéla může být také příznakem karcinomu ledviny, pokud při tomto tumoru vznikne trombóza ledvinné žíly, které může přestoupit i na spermatickou žílu, ústící do ledvinné žíly!).

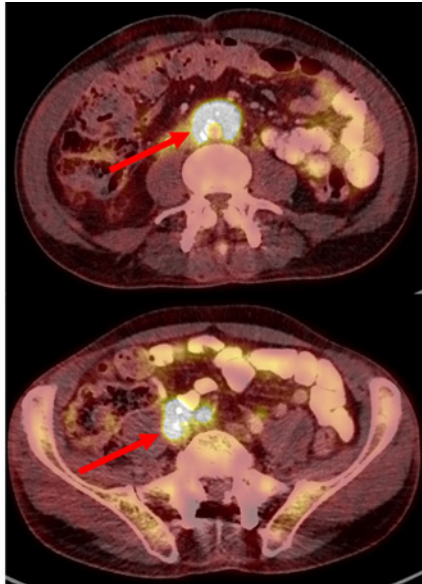
Při retroperitoneální fibróze mohou být postižena i nervová vlákna, a tak dalším problémem bývá erektilní dysfunkce. Vzácnějšími příznaky jsou hematurie a dysurie (13–15).

Obr. 3. Kontrolní CT vyšetření provedené 10/2021 prokázalo parciální velikostní regresi patologických hmot, nikoliv ale kompletní vymizení. Drobné reziduum (velká šipka) je sledovatelné v úrovni větvení společných ilických cév (označeny kroužkem) a ventrálně před nimi. Vpravo je stále zaveden JJ stent (malá šipka)

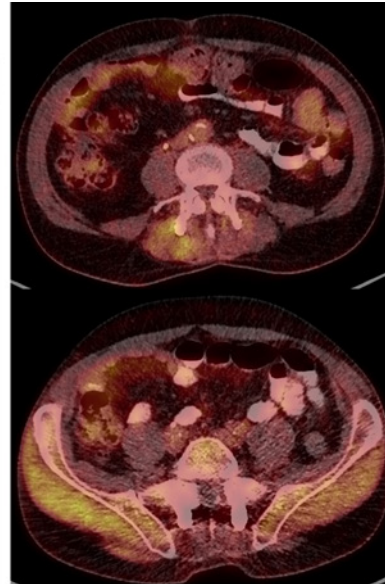


Obr. 4. Pacient s ložiskem retroperitoneální fibrózy s histologicky potvrzenou diagnózou IgG4-RD. Šipkami jsou označeny kraniální i kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný ureter s JJ stentem). Pacient byl léčen rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem. Po léčbě tato metabolicky aktivní infiltrace při kontrolním vyšetření zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení

2.6.2021



6.9.2021



Nejčastější závažnou komplikací retroperitoneální fibrózy je komprese ureteru v oblasti pánve, a to buď jednostranná, nebo oboustranná. To závisí na rozsahu retroperitoneální fibrózy. Pokud je tento proces limitovaný na periaortální oblast, tak ke kompresi ureteru nemusí dojít, pokud proces postihuje oblast periiliakální, tak ke kompresi ureteru

dochází. Někdy může postižení dalšího ureteru následovat roky od počátku nemoci (16, 17).

Zajímavým nálezem při stanovení diagnózy je hypoplazie ledviny či její atrofie (průměr <8,5 cm). Tento jev italská urologové popsali u 8–30 % pacientů (16–17). Příčina hypoplazie ledviny u pacientů s retroperito-

Tab. 1. Klinické příznaky retroperitoneální fibrózy

Klinické projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (19) (n = 185)	Johns Hopkins University, Baltimore (20) (n = 48)	A. Schweitzer Hospital, Dordrecht (21) (n = 53)2	University Hospital, Parma (22) (n = 210)
Průměrný věk v době stanovení dg.	58	54	64	58
Muži, %	61	54	77	70
Systémové symptomy (%)	27	60	92	66
Abdominální bolesti, (%)	38	94	92	81
Testikulární projevy Bolesti, varikokéla, hydrokéla (%)	13	27	46	51
Zácpa (%)	12	NA	30	28
Otoky dolních končetin (%)	13	23	8	15
Klaudikace (%)	2	NA	11	12
Hydronefróza (%)	57	67	55	72
Unilaterální (%)	25	21	40	29
Bilaterální (%)	32	46	15	43
Renální atrofie (%)	8	NA	21	30

NA = není analyzováno

Tab. 2. Laboratorní nálezy u retroperitoneální fibrózy

Laboratorní projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (19) (n = 185)	Johns Hopkins University, Baltimore (20) (n = 48)	A. Schweitzer Hospital, Dordrecht (21) (n=53)2	University Hospital, Parma (22) (n =210)
Zhoršená funkce ledvin (%)	42	NA	66	57
Průměrná hodnota sedimentace erytrocytů/ 1 hod. v mm	32	40	45	63
Průměrné CRP, mg/l	20,7	NA	23	32
Průměrný hemoglobin	12,6	11,6	12,4	12,5
Zvýšené sedimentace erytrocytů (%)	53	NA	74	85
Zvýšená hodnota CRP (%)	47	NA	62	78

NA = není analyzováno

neální fibrózou není objasněna. Zvažuje se ovlivnění renální arterie chorobou v době před stanovením diagnózy. V některých případech retroperitoneální fibróza postihla i cévní zásobení ledvin, což způsobilo renovaskulární hypertenzi (16, 17).

Nově diagnostikovaná hypertenze či zhoršení kompenzace již stávající hypertenze je pozorováno až u jedné třetiny pacientů (4–7, 13–17).

Cévní příznaky a komplikace

Pokud výjimečně při retroperitoneální fibróze dojde i k postižení cév a ke tvorbě aneurysmat v predilekčních oblastech, tedy v oblasti břišní aorty a ilických arterií, je třeba tato aneurysmata sledovat a případně léčebně zasáhnout, a to jak chirurgicky, tak i endovaskulárně (16, 17).

Častější než arteriální komplikace jsou komplikace žilní, nejčastěji komprese dolní duté žíly, což vede k otokům dolních končetin. Může však dojít i k narušení lymfatického toku, takže otoky mají pak smíšenou příčinu žilní i lymfatickou. Nicméně zřejmě díky pomalému rozvoji komprese dolní duté žíly se často stihnou včas vytvořit kolaterály. Takže zde obvykle nedochází k trombózám a plicním emboliím (16, 17).

Cévní komplikace nemusí být vždy vázané na oblast dolní části aorty a ilických tepen, ale proces může mít i ascendentní průběh a dosahovat k odstupům mesenterických a celiakálních arterií, způsobit stenózu a ischemické komplikace podobné mesenterické vaskulitidě.

Méně než jedna třetina pacientů s abdominální formou retroperitoneální fibrózy má také postižení hrudní aorty, která může vytvářet aneurysmata (16, 17). Klinické příznaky sumarizuje tabulka 1. Pokud nemoc není včas léčena, může být dokonce příčinou ileózního stavu, jak popsali čeští chirurgové (18).

Laboratorní nálezy

Sedimentace erytrocytů (FW) a hodnota CRP je zvýšená u většiny pacientů, takže tyto parametry je možné použít pro sledování nemocných, pokud byly před léčbou patologické. Vysoké hodnoty jsou provázeny intenzivními systémovými příznaky. Problém je, že vývoj těchto parametrů nekoreluje s vývojem fibrotického ložiska. Ani k časně detekci relapsu nelze tyto laboratorní parametry použít. Mnozí pacienti splní morfologickou diagnózu IgG4-RD a mohou mít i vysoké hodnoty IgG4 v séru, normální hodnoty však tuto diagnózu nevyklučují. Laboratorní nálezy jsou shrnuty v tabulce 2. Pacienti s idiopatickou retroperitoneální fibrózou mají často patologické hodnoty antinukleárních protilátek, protilátek proti štítné žláze, pozitivní průkaz revmatoidního faktoru (16, 17).

Patofyziologie nemoci

Termín retroperitoneální fibróza je již používán od roku 1948 (8), ale neodpovídá přesně topografii této nemoci. Nemoc v podstatě

postihuje adventicii abdominální aorty a ilických arterií a přechází na okolní retroperitoneum. Takže nejde o postižení retroperitonea v celém rozsahu (23). Histologické vyšetření odebraného vzorku tkáně odpovídá kombinaci chronického zánětu s fibrotizací. Někdy může proces přecházet dokonce i na hrudní aortu. Proto byl také použit termín chronická periaortitida, která může zahrnovat i zánětlivá aneurysmata abdominální aorty a perianeurysmatickou fibrózu. Zánětlivé infiltráty obsahují četné lymfocyty, plazmatické buňky a makrofágy. Pokud poměr IgG4+/ IgG+ je > 40 %, je splněno kritérium „IgG4-related disease“, v opačném případě jde o idiopatickou retroperitoneální fibrózu. Augusto Vaglio a další italští autoři (16, 17) uvádějí, že kolem 50 % případů retroperitoneální fibrózy má prokazatelné znaky IgG-RD a podobné závěry mají i práce z dalších center (24, 25).

Před definováním nemoci zvané onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-RD) byla retroperitoneální fibróza řazena do skupiny chorob, kterou v ČR v roce 1999 Kučera a Kratochvíl popsali a nazvali „lokalizované fibrotické procesy“ (26, 27).

Příčinou jak idiopatické retroperitoneální fibrózy, tak s IgG4-RD asociované retroperitoneální fibrózy je patologická imunitní reakce. Poměrně jasný důkaz pro tuto etiologii v souvislosti s genem HLADR1-03 byl zveřejněn v roce 2018, i když autoimunitní etiologie byla zvažována již dříve (28, 29). Je totiž již dlouho známo, že u pacientů s retroperitoneální fibrózou jsou podstatně častěji diagnostikovány další autoimunitní choroby než u stejně staré průměrné populace. Kolik z těchto dříve popsaných asociací by bylo dnes možno interpretovat jako projevy IgG4-RD, není jasné. Nejčastější byly autoimunitní choroby štítné žlázy, dále pak revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida a spondylodiscitida ANCA asociované vaskulitidy, systémový lupus erythematoses, psoriáza a různé typy glomerulonefritid (30, 31). Rozlišení, zda proces souvisí či nesouvisí s IgG4-RD, je velmi obtížné a do jisté míry je to proces arbitrární, závisející na počtu IgG4+ plazmocytů v ložisku (32, 33).

Podrobnosti etiopatogeneze retroperitoneální fibrózy zatím nejsou zcela známy, víme jen, že s tímto procesem souvisí tvorbou četných CD4+ T buněk a aktivací B buněk v ložisku fibrózy, což způsobuje lokálně vyšší koncentrací interleukinu a dalších cytokinů, které indukují diferenciaci fibroblastů do myofibroblastů a produkci masivního množství kolagenu.

Histopatologii této choroby se podrobně zabývají články psané našimi předními patology, doktorkou Kamarádovou, profesorkou Hermanovou a profesorem Plankem, na něž zájemce odkazujeme (34, 35, 36).

Stanovení diagnózy

Zobrazovací metody

Zobrazování hraje klíčovou roli v diagnostice RPF. CT a MR zobrazení se stalo hlavním pilířem neinvazivní diagnostiky.

Ultrasonografie má nízkou senzitivitu v detekci RPF. Diskrétní či časné změny mohou být během ultrazvukového vyšetření snadno přehlédnuty. Typicky se RPF zobrazuje jako hypoechogenní nebo izoechogenní, dobře ohraničená, ale nepravidelně tvarovaná retroperitoneální hmota ventrálně od dolní bederní páteře a sakra. Ultrazvukové

vyšetření břicha může ale odhalit unilaterální nebo bilaterální dilataci dutého systému ledviny nebo ureteru (36, 37).

Vylučovací urografie používaná častěji v minulosti obvykle demonstrovala klasickou triádu-mediální deviace střední třetiny močovodů, zúžení lumen jednoho nebo obou ureterů v dolní bederním úseku nebo horní sakrální oblasti a proximální unilaterální nebo bilaterální hydrouronefróza s opožděným vylučováním kontrastní látky. V dnešní době je toto vyšetření považováno již za překonané (38).

CT vyšetření umožňuje komplexní hodnocení morfologie a rozsahu RPF a postižení přilehlých orgánů a cévních struktur. Navíc umožňuje detekovat jiná onemocnění často spojená s idiopatickou RPF (např. autoimunitní pankreatitida) nebo prokázat základní příčinu v případech sekundární RPF (např. malignita). Značný počet pacientů může mít sekundární poškození ledvin při obstrukční uropatii, která znemožňuje podání kontrastní látky.

Typickým morfologickým nálezem idiopatických RPF je dobře ohraničená, ale nepravidelná periaortální měkkotkáňová masa, která sahá od úrovně renálních tepen až po ilické cévy a často se šíří retroperitoneem laterálně, což vede k zavětí ureterů a dolní duté žíly. Hmota obvykle leží antero-laterálně od aorty, šetří zadní část a nezpůsobuje posun/dislokaci cévních struktur. Masa spíše obklopuje než dislokuje okolní struktury (39).

Při nativním CT je denzita fibrozánětlivé tkáně podobná svalovině. Postkontrastní syčení závisí na stadiu onemocnění – výraznější syčení bývá pozorováno v raných fázích onemocnění, zatímco v pozdních, neaktivních stadiích může být syčení nevýrazné nebo žádné. Tyto charakteristiky mohou být využity k hodnocení odpovědi na léčbu, kdy pokles postkontrastního syčení může být považován za příznivou odpověď na léčbu.

Hlavním přínosem CT při sledování je jeho vysoká senzitivita pro detekci změn velikosti retroperitoneální masy (39).

MR zobrazení je ekvivalentní k CT v tom, že umožňuje komplexní posouzení charakteristik RPF a jejího vlivu na přilehlé retroperitoneální struktury. Hlavní výhodou MR oproti CT je jeho mnohem lepší tkáňový kontrast již u nativního vyšetření. Rovněž hodnocení urotaktu je možné provádět i bez nutnosti podání intravenózní kontrastní látky, což lze s výhodou uplatnit u pacientů s renálním selháním.

Idiopatická RPF má typicky nízkou intenzitu signálu na T1 vážených obrazech. Intenzita signálu na T2 vážených obrazech je proměnná a odráží stupeň souvisejícího aktivního zánětu. Postkontrastní syčení měkkotkáňové masy odráží stupeň zánětlivé aktivity. Aktivní zánět provází vysoká intenzita signálu T2 a časné postkontrastní syčení, naopak pozdní inaktivní stadium obvykle vykazuje nízkou intenzitu signálu T2 a malé nebo žádné syčení. Tyto charakteristiky mohou pomoci při hodnocení odpovědi na léčbu (40).

Pozitronová emisní tomografie PET s 18 F-FDG je funkční zobrazovací modalita dnes používaná i při hodnocení některých zánětlivých onemocnění, včetně idiopatické RPF. Senzitivita 18 F-FDG PET je velmi vysoká, což umožňuje detekci a kvantifikaci metabolické aktivity retroperitoneálních lézí. Kvůli své nízké specifitě je PET využíván zejména v rámci hybridního PET/CT nebo PET/MRI vyšetření. PET data přesněji hodnotí aktivitu zánětu než samotné CT nebo MR.

PET/CT event. PET/MRI může být také použito v rámci sledování pacientů k posouzení event. relapsu onemocnění.

Sledování pacientů: idiopatická RPF vykazuje chronický recidivující průběh, který vyžaduje dlouhodobé sledování. Hlavním problémem při sledování je posouzení přítomnosti a stupně zánětlivé aktivity, protože na této informaci závisí terapeutická rozhodnutí.

CT a MR umožňují posouzení změn velikosti retroperitoneální tkáně. Navzdory účinné léčbě s klinickou odpovědí je však často přítomna reziduální retroperitoneální tkáň. Tyto masy mohou představovat okultní reziduální fokus nemoci nebo mohou být jen neaktivní fibrotickou tkání. Při sledování těchto reziduálních hmot se ukazuje 18 F-FDG PET jako preferovaná modalita. (41, 42)

Biopsie

Podezření na diagnózu idiopatické RPF může být postaveno na typických známkách v zobrazovacích metodách, nicméně histopatologické vyšetření tkáňového vzorku je pro stanovení definitivní diagnózy nutné. Preferovaný je otevřený chirurgický přístup s více hlubokými biopsiemi nebo biopsie laparoskopická.

Diferenciální diagnóza

Ve stejné lokalizaci se mohou nacházet maligní choroby s podobným zobrazovacím nálezem (retroperitoneální lymfomy, metastázy různých karcinomů a případně retroperitoneální sarkomy či perianeurysmatická fibróza). Také v případech karcinoidu se popisuje souvislost s retroperitoneální fibrózou. Podobný CT obraz může způsobit také pánevní tuberkulóza či aktinomykóza (16, 17).

Retroperitoneální fibrózu také způsobuje Erdheimova–Chesterova choroba, při ní ale fibróza predilekčně postihuje perirenální prostory. Také obrovskobuněčná arteritida může způsobit difúzní zesílení stěny aorty, a tak imitovat retroperitoneální fibrózu, ale ta nepostihuje okolí tepen a nepostihuje uretery (16, 17, 43–47).

Léčba

Léčba retroperitoneální fibrózy se postupně vyvíjí (42–47). Urologická léčba má za cíl obnovit drenáž ledviny a odstranit obstrukci ureteru. Pokud lze, používají urologové JJ stent. V případech, kdy stentem nelze vyřešit drenáž ledviny, je nutná nefrostomie (4–7, 17, 18). Tento přehled je zaměřen na medikamentózní léčbu, proto vývoj urologických léčebných postupů zde není rozveden.

Medikamentózní léčbu můžeme rozdělit do tří kategorií:

- léčba glukokortikoidy v monoterapii,
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivy,
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s anti CD20 protilátkou,
- léčba dalšími biologickými léky.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy v monoterapii byly dlouho léčbou volby a stále jsou. Názory na dávky glukokortikoidů se pochopitelně různí. Obvykle se používal prednison v iniciační dávce 0,6–1,0 mg/kg/den a tato dávka byla jen velmi pomalu snižována s cílem dostat se dávkou 5–7,5 mg/den, dle jiných autorů 2,5–5 mg až po 6–9 měsících velmi pozvolně-

ho snižování dávky. Iniciační dávka prednisonu 0,6 – 1,0 mg/kg/den se obvykle podává 2–4 týdny a snižuje se o 5 mg každé 1–2 týdny až na udržovací dávku (2,5–5 mg/den), která se podává po dobu 2–3 měsíců (48).

Jiné léčebné schéma doporučuje iniciační dávku prednisonu 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce a v případě léčebné odpovědi s následným postupným snižováním v druhém až čtvrtém měsíci na cílovou dávku 10 mg/den ve čtvrtém měsíci léčby. A tato dávka je pak v dalších 6 měsících postupně snižována do vysazení (17, 18). Pokud se podařilo tuto léčbu realizovat bez redukce dávek, tak počet léčebných odpovědí se uváděl mezi 75 % až 95 %. Léčebná odpověď byla definována jako zmenšení průměru patologické masy 50 % a zlepšení laboratorních ukazatelů, pokud byly patologické (17, 18). Pokud je léčebná odpověď dostatečná a fibrotické masy ustoupí natolik, že vymizí komprese ureteru, pak je možno pokusit se odstranit stent, pokud byl zaveden (48, 49).

Monoterapie prednisonem, zvláště pokud je dlouhodobá, je spojena s četnými nežádoucími účinky (infekce, žaludeční vředy, psychické poruchy, atrofie kůže, vznik diabetu mellitu či zhoršení již stávajícího diabetu mellitu). A dalším problémem jsou časté relapsy po přerušení léčby prednisonem. A proto byly hledány léčebné postupy, které by umožnily snížit dávky glukokortikoidů či zkrátit interval jejich podávání. A prvním z testovaných léků byl tamoxifen.

Tamoxifen

Antiestrogen tamoxifen má mít mimo jiné také antifibroproliferativní aktivitu, a tak se jeho použití zvažovalo jako alternativa glukokortikoidů či jejich doplněk. V monoterapii byl léčebný efekt popsán u 65 % pacientů. Léčba tamoxifenem v monoterapii či v kombinaci s prednisonem byla použita v několika starších studiích (50, 51). Srovnání prednisonu a tamoxifenu v rámci udržovací léčby bylo provedeno pouze v jedné studii a zde se léčba tamoxifenem však ukázala méně účinnou než udržovací léčba prednisonem (52). A proto tamoxifen již není tak často používán, jeho použití je doporučováno v případně kontraindikace glukokortikoidů. Dříve se kombinace tamoxifenu s prednisonem používala v případech špatné tolerance monoterapie glukokortikoidy. V posledních letech se upřednostňují raději kombinace prednisonu s léky ze skupiny imunosupresiv.

Klasická imunosupresiva

Pro léčbu idiopatické retroperitoneální fibrózy jsou používána stejná imunosupresiva, jaká jsou používána v kombinacích při léčbě IgG4-RD.

Methotrexát byl použit v kombinaci s glukokortikoidy v podobném schématu jako u revmatických chorob: 15–20 mg 1 týdně po dobu 12 měsíců. Po 12 měsících bylo na ošetřujícím lékaři, zda podávání metotrexátu ukončil či v něm pokračoval (53–55).

U pacientů s retroperitoneální fibrózou spojenou s periaortitidou potencoval účinek glukokortikoidů velmi účinně také cyklofosamid, jak bylo popsáno v následujících publikacích (56–59). Cyklofosamid se používá u četných autoimunitních chorob a jeho přínos byl popsán i u pacientů s retroperitoneální fibrózou, a proto jsme jej použili v kombinaci s rituximabem i pro léčbu tohoto pacienta.

Z našich autorů popsal Průcha příznivý účinek azathioprinu (60). A také mykofenolát mofetil v kombinaci s prednisonem byl u této diagnózy s úspěchem použit (61–68). Cyklosporin byl s úspěchem v několika případech použit, i když o cyklosporinu je méně publikací než o mykofenolát mofetilu (69, 70).

Z přehledu popisů případů či malých souborů pacientů vyplývá, že uvedené léky (methotrexát, cyklofosfamid, azathioprin mykofenolát mofetil a cyklosporin) potencují účinek prednisonu, což umožňuje jeho redukcí a zkrácení doby podávání. Kombinace s uvedenými léky lze tedy doporučit pro běžnou léčbu. Žádná studie však neřešila, který z citovaných léků považovat do kombinace za nejvhodnější. Pouze jedna retrospektivní studie hodnotila soubor 26 pacientů, z nichž 15 bylo léčeno azathioprinem a prednisonem, zatímco ostatní byli léčeni cyklofosfamidem. Azathioprin (2,5 mg/kg/den) byl podáván 6 měsíců a pak redukován na 1,5 mg/kg/den a ponechán po dalších 6 měsících. Cyklofosfamid byl podáván buď perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu tří měsíců a pak snižován a vysazen po 6 měsících léčby, anebo byl podáván v měsíčních pulzech 1000 mg/m² po dobu 6 měsíců. Šlo o retrospektivní studii, která neumožnila přímé srovnání. Autoři této studie uzavírají: „kombinace prednisonu s imunosupresivou dosahuje vysoké počty léčebných odpovědí a umožňuje redukovat dávky prednisonu a tím i jeho toxicitu“ (71).

Náš názor je, aby lékař zvolil do kombinace ten lék, jehož podáváním má dostatečnou praxi a umí včas odhalit jeho nežádoucí účinky, protože i s léky je třeba mít zkušenost.

Anti CD20 monoklonální protilátka – rituximab

Idiopatická retroperitoneální fibróza je autoimunitní choroba a v její patogenezi hrají důležitou roli B-lymfocyty. A proto se v posledních letech zde dostává do popředí léčba rituximabem. Tento lék cíleně ničí B-lymfocyty, které se podílejí tvorbou cytokinů na rozvoji fibroinflatorního procesu. Rituximab sice obecně tlumí B-buněčnou imunitu podobně jako glukokortikoidy, ale jinak má podstatně méně nežádoucích účinků (užší spektrum působení) než glukokortikoidy. První publikace, popisující příznivý účinek rituximabu u pacienta s chronickou periaortitidou a retroperitoneální fibrózou, se objevila nedávno, v roce 2012 (72).

Následně se objevily další publikace potvrzující léčebný přínos rituximabu u pacientů s touto diagnózou (73–76).

Od roku 2018 se v odborné literatuře začaly objevovat klinické studie, testující rituximab u retroperitoneální fibrózy, související či nesouvisející s IgG-RD.

První a zatím největší studie byla provedena a publikována autory z Bostonu. Do studie bylo zařazeno 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou. Z těchto 26 pacientů bylo 19 hodnoceno jako retroperitoneální fibróza související s IgG-RD a 7 pacientů bylo hodnoceno jako idiopatická retroperitoneální fibróza. Všichni pacienti byli léčeni rituximabem. Celkem 19 (73 %) dostávalo rituximab v monoterapii a zbytek v kombinaci s glukokortikoidy. Rituximab byl podáván v celkové dávce 1000 mg v 14denních intervalech, minimálně 2x po sobě vždy s premedikací obsahující metylprednisolon 100 mg, antihistaminika a acetaminofen (650 mg). Všechny 19 pacientů, kteří měli rituximab v monoterapii, si před

léčbou stěžovalo na bolesti a tyto bolesti po léčbě pominuly. U 25 léčených bylo provedeno opakované radiografické vyhodnocení, u 22 (88 %) došlo k radiografickému zlepšení (zmenšení infiltrátu). Z deseti pacientů, kteří měli zavedený stent do ureteru a/nebo perkutánní nefrostomie, se podařilo u 4 (40 %) odstranit stent či katétr. Léčebné odpovědi byly u pacientů s kombinovanou léčbou rituximab a glukokortikoidy podobné jako u pacientů s rituximabem v monoterapii. Tato studie potvrdila účinek rituximabu u pacientů s retroperitoneální fibrózou i v monoterapii, a to jak s prokázanou asociací s „IgG4-related disease“, tak u idiopatické retroperitoneální fibrózy (77).

Druhou retrospektivní studii, hodnotící přínos rituximabu tentokrát pouze pro pacienty s idiopatickou retroperitoneální fibrózou, publikovala Veronika Boyeva se spoluautory z Kanady. U všech deseti pacientů byla potvrzena zobrazovacími vyšetřeními regrese choroby (78). Autoři této studie však upozorňují na otázky, které stále čekají za zodpovězení. Zatím není jasné, jak dlouho léčebná opověď navozená rituximabem vydrží. Není jasné, zda dopředu plánovat nějakou formu udržovací léčby. Předjetí recidivám je důležité, protože nemocné ohrožují anurií a následným chronickým renálním selháním s nutností dialýzy (78).

A třetí studie, která byla do konce roku 2021 publikována, je z Florencie. Do této studie bylo zařazeno dokonce 20 nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou bez průkazu souvislosti s Ig4-RD. Opět prokázali velmi dobrou toleranci rituximabu a vysoký počet léčebných odpovědí (79). Rituximab je hodnocen i dalšími autory jako vhodný lék pro tuto chorobu (80, 81). Pozitivní výsledky byly popsány i po další anti-CD20 monoklonální protilátce ofatumumabu (82), použití nejnovější anti-CD20 protilátky, obinutuzumabu do února 2023 nebylo popsáno.

Z těchto publikací vyplývá, že rituximab je pro nemocné s idiopatickou retroperitoneální fibrózou velkým přínosem. Umožňuje snížit dávky glukokortikoidů a délku jejich podávání, a tak omezení rozvoje jejich nežádoucích účinků (72–81).

Tocilizumab a infliximab

V procesu vzniku retroperitoneální fibrózy má důležitou úlohu interleukin-6. A proto byla u rezistentních případů testována léčba tocilizumabem. V roce 2023 jsou k dispozici 4 publikace, popisující její léčebný efekt převážně u refrakterních aortitid (83–86).

Přínos infliximabu zatím byl popsán pouze v jedné studii v roce 2012 (87).

Sirolimus

Novým kandidátem pro léčbu retroperitoneální fibrózy se stal preparát sirolimus, který je běžně používán v transplantační medicíně pro potlačení rejekce transplantátu. Sirolimus prokázal svůj přínos také pro léčbu četných autoimunitních nemocí včetně systémového lupus erythematodes, juvenilní idiopatické artritidy a primárního antifosfolipidového syndromu.

V roce 2023 byla publikována první práce, popisující přínos sirolimu pro osm pacientů s retroperitoneální fibrózou. Pomocí zobrazovacích vyšetření byl prokázán ústup fibrózních změn nejméně o polovinu. K datu únor 2023 je to první publikovaný přínos sirolimu pro léčbu retroperitoneální fibrózy (88).

Sirolimus je často používán pro léčbu retroperitoneální lymfangoileiomatózy, u této vzácné diagnózy je považován na standardní lék (89–91).

Udržovací léčba

IgG4-RD má vysokou frekvenci relapsů i po dosažení nemoci, a to je důvodem, proč se začala používat udržovací léčba. Dříve to byla léčba glukokortikoidy, nyní je v této indikaci doporučována udržovací léčba rituximabem (92). A proto jsme tento postup použili i u našeho pacienta.

Závěr

Léčba retroperitoneální fibrózy obvykle vyžaduje instrumentální urologickou léčbu a léčbu medikamentózní. Prednison byl a stále zůstává základem této léčby. Dlouhodobé podávání prednisonu je však spojeno s četnými závažnými komplikacemi. Proto uvádíme přehled léčebných postupů, v nichž přidání léku ze skupiny imunosupresiv a/ nebo rituximabu umožní snížit kumulativní dávku glukokortikoidů a tím snížit i intenzitu nežádoucích účinků glukokortikoidů a dosáhnout dobré léčebné odpovědi.

Italští autoři (17, 18) ve svém recentním přehledu uvádějí, že počet relapsů dle jejich zkušeností dosahuje až 72 %. A proto je nutné pečlivé sledování, případně naplánování udržovací léčby. Nemoc je často provázena elevací zánětlivých markerů (93–95).

Hodnoty zánětlivých markerů v séru však přesně neodráží rozvoj fibrotických hmot v retroperitoneu (96). A proto základem pro sledování a včasné zahájení léčby relapsů jsou zobrazovací metody. Dříve to bylo klasické CT anebo MR zobrazení, dnes je to hlavně kombinované zobrazení FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR (97–100).

V závěru bychom chtěli ještě upozornit na důležitý přehledový článek, který sumarizuje zkušenosti s použitím léků standardně používaných pro transplantaci ledviny i pro další imunologicky podmíněné velmi torpidní urologické nemoci, k nimž mimo retroperitoneální fibrózu patří také léčba intersticiální cystitidy / syndromu bolestivého močového měchýře a také léčbě eozinofilní cystitidy, což jsou další vzácné urologické choroby.

Lidé s těmito nemocemi dlouhodobě trpí a z přehledu vyplývá, že pro tyto raritní imunologicky podmíněné urologické nemoci jsou tyto léky standardně používané pro pacienty po transplantaci ledviny značným přínosem. Bylo by báječné, kdyby lékaři transplantačních center, kteří mají s těmito léky praktické zkušenosti, byli ochotni podávat a upravovat dávky těchto léků urologickým pacientům s těmito chorobami imunitní etiologie (101).

Publikace vznikla na Masarykově univerzitě v na podporu projektu MUNI/A/1388/2021 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytovalo MŠMT v roce 2021 a na podporu projektu MZ ČR – RVO (MOU, 00209805)

LITERATURA

- Průcha M, Beňo P, Bartůněk M, et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza - Ormondova choroba: kazuistika. *Vnitřní lékařství*. 2008;54(3):282-286.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an unusual cause of low back pain. *Clinical rheumatology*. 2008;27(3):381-384.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P, et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza: Méně častá příčina bolesti dolní části zad. Použití tamoxifenu v terapii onemocnění. *Česká revmatologie*. 2008;16(1):23-29.
- Fedorko M, Krhovský M. Perireálná retroperitoneální fibróza. *Urologie pro praxi*. 2009;10(5):299-301.
- Kašík J, Kolombo I, Porš J, et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urologie pro praxi*. 2008;9(3):128-132.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza, *Urologie pro praxi*. 2006;7(4):156-159.
- Pulcer J, Staněk R, Kokof T, et al. Fokální Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Urologie pro praxi*. Břežsko: Solen, 2000-. 2015;16, (Suppl. A):
- Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59:1072-107.
- Kharagjitsing H, van Eekeren R, van Puijenbroek EP, et al. Retroperitoneal fibrosis and β -blocking agents: Is there an association? *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2891-2901.
- Brasselet D, Chouchana L, Vial T, et al. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance Database. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(7):903-914.
- van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*2009;88:93-201.
- Mizushima I, Kawano M. Renal Involvement in Retroperitoneal Fibrosis: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021;14:279-289.
- Švihra J, Študent V. Retroperitoneální fibróza. *Urologie pro praxi*. 2016;17(1):14-16.
- Průcha M, Kolombo I, Štádlér P, Ormond's disease – IgG4-related disease. *Prague Medical Report*. 2015;116(3):181-192.
- Posová H Ormondova nemoc: Imunopatologické stavy v kazuistikách. První vydání. Praha: Mladá fronta, a. s., 2016. 2016:159-163.
- Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(10):1773-1781.
- Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
- Kolář J, Pavrovský J, Balaš V, et al. Ileus jako první projev retroperitoneální fibrózy. *Rozhledy v chirurgii*. 1972;51(6):341-344.
- Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:297-303.
- Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*2009;88:202-207.
- Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:423-431.
- Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *JASN*. 2016;27 (7):1880-1889.
- Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: The puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Med*. 2020;49(1):104018. doi: 10.1016/j.jlpm.2020.104018.
- Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
- Palmisano A, Urban ML, Corradi D. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology (Oxford)*2015;54:2004-2009.
- Kučera M. Lokalizované fibrotické procesy Referátový výběr z revmatologie. 1999;39(1):36-40.
- Kučera M, Kratochvíl P. Lokalizované fibrotické procesy (onemocnění) Léčebné možnosti Referátový výběr z revmatologie. 2000;40(4):273-277.
- Martorana D, Marquez A, Carmona FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2018;142(5):1662-1665.
- Clevenger JA, Wang M, MacLennan GT, et al. Evidence for clonal fibroblast proliferation and autoimmune process in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Hum Pathol*. 2012;43:1875-1880.
- Peisen F, Thaiss WM, Ekert K, et al. Retroperitoneal Fibrosis and its Differential Diagnosis: The Role of Radiological Imaging. *Rofo*. 2020;192(10):929-936.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239.
- Forestier A, Buob D, Mirault T, et al. No specific imaging pattern can help differentiate IgG4-related disease from idiopathic retroperitoneal fibrosis: 18 histologically proven cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(3):371-375.
- Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *A. Intern Emerg Med*. 2017;12:287-299.

34. Laco J, Podhola M, Kamarádová K, et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchows Archiv*. 2013;463(5):721-730.
35. Hermanová M: Idiopatická retroperitoneální fibróza - editorial. *Vnitřní lékařství*. 2011;57(5):439-440.
36. Michaligová A, Plank L, Ježíková, A, et al. Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Vnitřní lékařství*. 2011;57(5):511-515.
37. Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roengenol*. 1991;157(2):321-329.
38. Sanders RC, Duffy T, Mcloughlin MG, Walsh PC. Sonography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1977;118(6):944-946.
39. Vivas I, nicolas AI, Velazquez P, Elduayen B, fernandez-Villa T, Martinez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestation. *Br j Radiol* 2000;73(866):214-222.
40. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prostective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):193-201.
41. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Colella JRA, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in Diagnosis and Follow-up. *RadioGraphics*. 2013 33:2,535-552.
42. Miniberger M, Kašpar M, Drechslerová, et al. Ormondův syndrom (Syndrom retroperitoneální fibrózy). Diagnostické obtíže u necharakteristické formy onemocnění při vyšetření výpočetní tomografií. *Česká radiologie*. 1998;52(4):214-220.
43. Řehák Z, Němec P, Fabian, et al. Využití pozitronové emisní tomografie (18F-FDG PET) v diagnostice idiopatické retroperitoneální fibrózy – kazuistika Slovenská rádiológia. 2009;16(1):68-73.
44. Rousset E, Callemeyn J, Van Moerkercke W. Standardized approach to idiopathic retroperitoneal fibrosis: a comprehensive review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2020;75(4):239-244.
45. Wang K, Wang Z, Zeng Q, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245601. doi: 10.1371/journal.pone.0245601.
46. Novák I, Morávek P, Baše J, et al. Dlouhodobé výsledky léčby nemocných s retroperitoneální fibrózou. *Rozhledy v chirurgii*. 1994;73(6):287-290.
47. Radoňák J, Vajo J, Toncr I, et al. Neobvyklá lokalizovaná forma retroperitoneální fibrózy. *Rozhledy v chirurgii*. 1999;78(8):378-380.
48. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:615-625.
49. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarthritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R156. doi:10.1186/ar4671
50. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al. Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urol Int*. 2014;93:320-325.
51. van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, et al. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*. 2013;24:444-450.
52. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338-346.
53. Scavalli AS, Spadaro A, Riccieri V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14(4):481-484.
54. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1584-1586.
55. Scavalli AS, Di Rocco G, Giannotti D, et al. Two-years follow-up of low-dose methotrexate and 6-methylprednisolone therapy in a patient with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(15):2171-4.
56. Binder M, Uhl M, Wiech T, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:311-312.
57. Kohler HP, Laeng RH, Egger C, et al. Systemische Fibrose (generalisierte Form des Morbus Ormond). Bericht über einen Fall, der mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden eine komplette Remission erlangte. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995;125(44):2131-6.
58. Colomer Rubio E, Blanes Gallego A, et al. Mesenteric panniculitis with retroperitoneal involvement resolved after treatment with intravenous cyclophosphamide pulses. *An Med Interna*. 2003;20 (1):31-33.
59. Moroni G, Gallelli B, Banfi G, Sandri S, Messa P, Ponticelli C. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and/or medical approaches. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2485-90.
60. Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Combination of steroids and azathioprine in the treatment of Ormond's disease – a single centre retrospective analysis. *Prague Med Rep*. 2016;117:34-41. doi:10.14712/23362936.2016.3
61. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet*. 1998;352(9135):1195.
62. Witschi M, Gugger M, Nicod LP. Treatment of mediastinal fibrosis with mycophenolate mofetil. *Respiration*. 2009;78(3):330-333.
63. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, et al. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1535-1538.
64. Jois RN, Kerrigan N, Scott DG. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):717-718.
65. Khalil F, Mir MA, Venuto RC. Mycophenolate mofetil in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(5):679-681.
66. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011;154:31-36.
67. Scheel PJ Jr, Piccini J, Rahman MH, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 2007;178(1):140-143.
68. Swartz RD, Lake AM, Roberts WW, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a role for mycophenolate mofetil. *Clin Nephrol*. 2008;69(4):260-268.
69. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):427-8.
70. Al-Harthy F, Esdaile J, Berean KW, et al. Multifocal idiopathic fibrosclerosis: treatment of 2 cases with cyclosporine. *J Rheumatol*. 2006;33(2):358-61. PMID: 16465670.
71. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med*. 2004;116:194-197.
72. Maritati F, Corradi D, Versari A, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1262-1264.
73. Almqadadi M, Al-Dulaimi M, Perepletchikov A, et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud*. 2018;6:4-10.
74. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171-1177.
75. Dedinská I, Svetlík D, Adamcová K, et al. Treatment of Ormond Disease and Idiopathic Membranous Glomerulonephritis by using Rituximab. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(5):332-335.
76. Hamdan A, Moeen Z, Tariq H, et al. An Interesting Case of Immunoglobulin G4-Related Retroperitoneal Fibrosis Treated With Rituximab. *Cureus*. 2021;13(9):e17940. doi:10.7759/cureus.17940.
77. Wallwork R, Wallace Z, Perugini C, et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
78. Boyeva V, Alabisi H, Seidman MA, et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
79. Urban ML, Maritati F, Palmisano A, et al. F. Rituximab for chronic periaortitis without evidence of IgG4-related disease: a long-term follow-up study of 20 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):433-434.
80. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
81. Dattani R, Barwick TD, El Wardany G, et al. RaDaR Rare Disease Group (RDG). An international patient-centred study of retroperitoneal fibrosis. *QJM*. 2022;115(3):148-154. doi: 10.1093/qjmed/hcaa327.
82. Hanazono A, Sanpei Y, Shimada H, et al. Remission of idiopathic retroperitoneal fibrosis by ofatumumab as a disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2022;29:100428. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100428.
83. Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F, et al. Jaccoud's arthropathy, an unusual manifestation of idiopathic retroperitoneal fibrosis: rapid improvement of symptoms after tocilizumab treatment. *Reumatismo*. 2017;69(2):88-91.
84. Perrotta FM, Fici M, Guerra G, et al. Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):226-227.
85. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2469-75.
86. Loricera J, Blanco R, Castaeda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S79-89.
87. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):776-8.
88. Gao H, Liu S, Mai Y, et al. Combined therapy of prednisone and mTOR inhibitor sirolimus for treating retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223736. doi:10.1136/ard-2022-223736.
89. Hirose M, Ishimaru Y, Sakata S, et al. Rapid Shrinkage of Retroperitoneal Lymphangiomyoma after Sirolimus Initiation. *Intern Med*. 2022;61(13):2081-2082. doi: 10.2169/internalmedicine.8685-21.
90. Yao W, Li K, Wang Z, et al. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon and obstructive jaundice: A retrospective series of 3 patients treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(4):677-680. doi: 10.1111/pde.14157.
91. Lecuelle D, Basille D, Renard C, et al. Highly effective sirolimus therapy for abdominal lymphangiomyoma. *Respir Med Res*. 2019;75:32-34. doi: 10.1016/j.resmer.2019.02.002.
92. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2020;74:92-98. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.029.

93. Ščudla V, Horák P. Diferenciální diagnostika urychlení sedimentace erytrocytů. Vnitřní Lék. 2023;69 (1): 48-56.
94. Mayer J, Pospíšil Z. Mechanismus sedimentace erytrocytů – víme dnes více než Robin Fahraeus? Vnitřní Léč. 1993;39(6):604-612.
95. Ščudla V, Horák P, Karásek D, et al. Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství. Nakladatelství Palackého univerzity 2021, 696 s.
96. Pelkmans LG, Aarnoudse AJ, Hendriksz TR, et al. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 2819-2825.
97. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Arthritis Rheum. 2005;53:122-125.
98. Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Eur J Intern Med. 2010; 21:216-221.
99. Němec P, Řehák Z, Fabián P. Využití pozitronové emisní tomografie (18F- FDG PET) v diagnostice chronických periaortitid. Vnitř.Lék. 2008;54(11):1093-1099.
100. Tatoglu MT, Uslu H, Ibisoglu E. The value of (18)F-FDG PET/CT in Diagnosis and Evaluation of Response to Treatment in Retroperitoneal Fibrosis. Nuklearmedizin. 2021;60(5):381-382. doi: 10.1055/a-1429-2237.
101. Crane A, Eltemamy M, Shoskes D. Transplant immunosuppressive drugs in urology. Transl Androl Urol. 2019;8(2):109-117. doi:10.21037/tau.2018.07.12.

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

Seminář a ultrazvukové vyšetření periferních žil dolní končetiny s doporučením pro klinickou praxi

PŘEDNÁŠKY

- **Chronické žilní onemocnění dolních končetin, doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)
- **Klinická anatomie periferních žil dolních končetin (důležité vztahy a perličky pro kliniku)** – prof. MUDr. David Kachlák, Ph.D. (Ústav anatomie 2. LF UK)
- **Chirurgická léčba varikózního syndromu DK** – MUDr. Marek Šlais (Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol)
- **Praktická část** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

ODBORNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Kardiologickou klinikou
2. LF UK a FN Motol

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023
dostupný na
online.solen.cz



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



PARTNER


Pierre Fabre
Médicament

Barakatov syndróm

Beáta Arciniegas Berkešová^{1,2}, Zoltán Borbély^{2,3}

¹Endokrinologická ambulancia Kliniky vnútorného lekárstva II, FNŠP Nové Zámky

²Klinika vnútorného lekárstva II, FNŠP Nové Zámky

³Nefrologická ambulancia Kliniky vnútorného lekárstva II, FNŠP Nové Zámky

Barakatov syndróm, tiež známy aj ako HDR syndróm, je klinicky heterogénne, extrémne zriedkavé, autozómovo dominantne dedičné ochorenie, ktorého frekvencia výskytu nie je známa. Primárne je spôsobený deléciou chromozómu 10p14 alebo mutáciou GATA3 génu, ktorý je umiestnený na 10. chromozóme. Hoci fenotypovo je definovaný triádou

HDR: hypoparatyreóza (H), hluchota (deafness; D), postihnutie obličiek (renal involvement; R), v dostupnej literatúre boli identifikované aj prípady pozostávajúce z jeho jednotlivých komponentov HD, DR, HR (1). Syndróm bol prvýkrát opísaný Amin J. Barakatom v r. 1977 u súrodencov s hypokalciémiou a proteinúriou (2). Podľa dostupných údajov bolo doposiaľ v medicínskej literatúre publikovaných okolo 180 prípadov tohto ochorenia celosvetovo (3). V tomto článku prezentujeme vlastnú kazuistiku pacienta s Barakatovým syndrómom s hypoparatyreózou, unilaterálnou hluchotou a obličkovým postihnutím.

Kľúčové slová: Barakatov syndróm, GATA3, HDR syndróm, hluchota, hypokalciémia, hypoparatyreóza, chromozóm 10p, obličková choroba.

Barakat syndrome

Barakat syndrome, also known as HDR syndrome, is a clinically heterogenous, autosomal dominant rare genetic disease, which frequency is unknown. It is primarily caused by deletion of chromosome 10p14 or mutation of GATA3 gene, located on chromosome 10. Although this syndrome is phenotypically defined by its triad of HDR: hypoparathyroidism (H), deafness (D), renal disease (R), the literature identifies cases with different components, consisting of HD, DR, HR (1). The syndrome was first described by Amin J. Barakat et al. in 1977 in siblings with hypocalcemia and proteinuria (2). So far, about 180 cases have been reported in the worldwide medical literature (3). In this report we present our own case report of patient with Barakat syndrome with hypoparathyroidism, unilateral deafness and renal impairment.

Key words: Barakat syndrome, deafness, GATA3, HDR syndrome, hypocalcemia, hypoparathyroidism, chromosome 10p, renal disease.

Úvod

Barakatov syndróm je známy aj ako HDR syndróm – hypoparatyreóza, hluchota, postihnutie obličiek (4). Jednotlivé príznaky sa môžu manifestovať v akomkoľvek veku a nemusia sa objaviť súčasne. Hypoparatyreóza sa opisuje až u 93 % pacientov, hluchota, zväčša bilaterálna, rôzneho rozsahu od miernej až po úplnú u 96%, postihnutie obličiek u 72 % a zahŕňa kongenitálne anomálie obličiek a uropoetického traktu (polycystické obličky, dysplázie, obličková aplázia, hypoplastické obličky, deformity kalicho-

-panvičkového systému, vezikoureterálny reflux), chronickú obličkovú chorobu, nefrotický syndróm, hematúriu, proteinúriu a iné. Barakatov syndróm sa spája aj s postihnutím iných orgánov, z ktorých najčastejšími sú vrodené vývojové srdcové chyby, tvárové a očné abnormality, časté sú kalcifikáty bazálnych ganglií, psoriáza, poruchy rastu, postihnutie kognitívnych funkcií, boli publikované ojedinelé prípady pacientov s Barakatovým syndrómom s pylorostenózou, polycystickými ováriami, rekurentnými cievnymi mozgovými príhodami (5).

Kazuistika

Prezentujeme prípad 39-ročného pacienta, ktorý bol akútne prijatý na naše pracovisko pre protrahované hnačky, vracanie, bolesti hrdlá, kašeľ, febrilitu v domácom prostredí. Pri prijíme udával intenzívny tras horných končatín, parestézie a kŕče prstov rúk v trvaní cca 5 dní pred prijímom, nemožnosť samostatnej chôdze, len s oporou, inkontinenciu moču a stolice. Cestou urgentného prijímu bol vyšetrený neurológom, realizované CT vyšetrenie mozgu bolo bez akútnych ložiskových zmien, bez expanzívnych prejavov, ako vedľajším bol nález hrubých symetrických kalcifikačných zmien centrálnej časti cerebella, bazálnych ganglií a talamu, a naznačených kalcifikačných zmien centrum semiovale.

Pri prijíme bol pacient pri vedomí, výrazne schvätený, so spastickým držaním tela, dyzartrický, kontakt s ním bol sťažený pre hypakúziu, prítomný bol tras horných končatín, viac vľavo, tras dolnej pery, bol výrazne zahlienený, sila stisku bola bilaterálne slabšia, prítomná bola stuhnutosť šije. Krvný tlak pri prijíme bol 110/70 mmHg, pulzová frekvencia 90/min., na EKG bol zaznamenaný sínusový rytmus, fyziologická EKG krivka, telesná teplota bola 36,7 °C (po podaní metamizolu 500 mg intravenózne v RZP počas transportu), telesná výška 182 cm, hmotnosť 80 kg, BMI 24,2 kg/m².

Z osobných anamnestických údajov: pacient liečený na artériovú hypertenziu, obsedantno-kompulzívnu poruchu, podľa heteroanamnestických údajov od rodičov mu bola v dvoch rokoch veku aplikovaná injekcia streptomycínu, odvtedy diagnostikovaná parciálna hluchota na ľavé ucho – aktuálne načúvací prístroj, údajne už od detstva bola prítomná asymetria tváre s poklesom ľavého očného viečka. Lieková anamnéza: amlodipín 5 mg 1-0-0, perindopril 4 mg 1-0-0, sertralín 100 mg 1-0-0, pyridoxín 1-1-1, diosmektit 1-1-1, pantoprazol 40 mg

1-0-0, difenoxylát 2,5 mg 1-1-1. Z rodinnej anamnézy stojí za zmienku, že u vtedy 19-mesačnej dcéry pacienta bola diagnostikovaná porucha sluchu a solitárna oblička. Matka pacienta mala vo veku 42 rokov diagnostikovaný karcinóm hrubého čreva, jej brat zomrel vo veku 41 rokov na karcinóm hrubého čreva, jej sestra mala v tom čase zistenú hematologickú malignitu (bližšie nešpecifikovanú) a karcinóm prsníka. Rakovina hrubého čreva bola diagnostikovaná aj u dvoch súrodencov maternálneho starého otca. V paternálnej línii boli zaznamenané len sporadické onkologické, kardiovaskulárne a neurodegeneratívne ochorenia. Rodičia si nie sú konsangvinity vedomí, nepochádzajú z rovnakých obcí.

V tabuľke uvádzame niektoré z vyšetrených laboratórnych parametrov a ich referenčné hodnoty (pre prehľadnosť tabuľky neuvádzame hodnoty parametrov s výsledkom v medziach referenčných noriem) (Tab. 1).

Od prijatia sme pacienta parenterálne hydratovali, v rámci diferenciálnej diagnostiky febrilit sme odobrali materiál na kultivačné vyšetrenia, empiricky sme zahájili antibiotickú liečbu treťogeneračným cefalosporínom (cefotaxime). Pre výraznú neurologickú symptomatológiu a podozrenie na možnú neuroinfekciu sme opakovane konzultovali neurológa, ktorý realizoval punkciu likvoru. Na základe mikrobiologického vyšetrenia likvoru sme podozrenie na neuroinfekciu nepotvrdili.

Neurologickú symptomatológiu po vylúčení neuroinfekcie sme preto dali do súvislosti so závažnou hypokalciémiou. Pri dôslednom monitoringu vitálnych funkcií sme zahájili parenterálnu substitúciu kalcia (calcium gluconicum) a magnézia (magnesium sulfuricum). Vzhľadom na nízku koncentráciu iPTH sme stav hodnotili ako primárnu hypoparatyreózu. Nakoľko pacient mal negatívnu anamnézu operácie alebo

Tab. 1. Prehľad vybraných laboratórnych parametrov

parameter	hodnota	jednotky	referenčné medze
KO	HGB 133 g/l, inak bez patol. nálezu		
diferenciálny KO	ľahká lymfopénia, ľahká neutrofilia		
S-Ca ioniz.	0,70	mmol/l	1,03 – 1,30
S-Ca celk.	1,24	mmol/l	2,18 – 2,60
S-iPTH	5,20	pg/ml	14,0 – 72,0
S-vit. D	58,20	nmol/l	75 – 200
S-urea	8,49	mmol/l	2,50 – 7,80
S-kreatinín	142,6	umol/l	54,0 – 100
glomerulová filtrácia	1,49	ml/s/1,73m ²	
S-LDH (laktátdehydrogenáza)	11,55	ukat/l	3,46 – 6,30
S-CK (kreatínkináza)	50,06	ukat/l	0,76 – 2,85
S-myoglobín	232,51	ug/l	0,00 – 110,0
S-CRP	169,6	mg/l	0,00 – 5,0
S-fosfor	1,90	mmol/l	0,65 – 1,61
S-magnézium	0,60	mmol/l	0,63 – 1,07
S-voľné reť. kappa	89,10	mg/l	3,30 – 19,40
S-voľné reť. lambda	82,13	mg/l	5,71 – 26,30
S-celk. reť. kappa	3,77	g/l	1,70 – 3,70
S-celk. reť. lambda	2,35	g/l	0,90 – 2,10
U-voľné reť. kappa	957,55	mg/l	0,012 – 32,71
U-voľné reť. lambda	161,69	mg/l	0,00 – 4,99
beta-2-mikroglobulín	3,54	mg/l	0,61 – 2,37
Bence-Jonesova bielkovina v moči	pozitívna		
moč	bielkovina 2 +, inak bez patol. nálezu		

ožiarenia v oblasti krku, doplnili sme krčnú ultrasonografiu, ktorá bola bez patologického nálezu na štítnej žľaze, prítitných telieskach, ako aj lymfatických uzlinách.

Pre pretrvávajúce febrility a nelepšenie stavu sme v ďalšom priebehu pridali do antibiotickej dvojkombinácie ciprofloxacín. Za účelom vylúčenia fokálnej infekcie (suspektné abscesové ložisko) sme doplnili CT vyšetrenie hrudníka, brušnej dutiny a malej panvy, kde boli popísané známky kolitídy, mierna poróza skeletu difúzne, suspektná cholecystolitiáza, steatóza pečene, nevýrazné pozápalové dystelektázy bazálnych segmentov pľúc (segmenty 10) bilaterálne s miernym zhrubnutím pleury. Pre klostrídióvu enterokolitídu (pozitivita glutamátdehydrogenázy a toxínu A) sme do liečby pridali metronidazol.

Vzhľadom na zvýšenú sérovú hladinu voľných ako aj celkových reťazcov kappa a lambda, zvýšenú hladinu beta-2-mikroglobulínu, ako aj prítomnosť Bence-Jonesovej bielkoviny v moči sme konzultovali hematológa, realizovaná bola punkcia kostnej drene, na základe ktorej suspekcia z mnohopočetného myelómu nebola potvrdená.

Stav pacienta bol v ďalšom priebehu výrazne zlepšený, pacient bol afebrilný, s kompletne vymiznutou neurologickou symptomatológiou, pričom došlo k úplnej regresii trasu horných končatín, ako aj kŕčov prstov rúk, taktiež došlo k úprave reči (pacient bol bez dyzartrie), schopnosti samostatnej chôdze, došlo taktiež k obnoveniu schopnosti udržania moču a stolice. V takto klinicky zlepšenom stave sme pacienta na 16. deň hospitalizácie prepustili na perorálnej substitučnej liečbe kalciovým (calcium carbonicum 2-2-2) a magnéziovým preparátom (magnéziumlaktát 470 mg 1-1-1).

Po preštudovaní pacientovej dokumentácie sme sa dozvedeli, že pacient od detstva trpel recidivujúcimi hnačkami, intermitentnými kŕčovitými bolesťami brucha a kŕčmi kostrového svalstva, ako aj recidivujúcimi infekciami dýchacích ciest. Vo veku 3,5 roka bol hospitalizovaný na pediatrickom oddelení pre vracanie, hnačky, odmietanie perorálneho príjmu. Hladina kalcémie v dostupnej prepúšťajúcej správe uvedená nebola. Vo veku 4 rokov rodičia pacienta upozornili na zhoršenie sluchu, opakovane bol všeobecným lekárom odosielaný na otorinolaryngologické vyšetrenie, ktoré napokon pacient absolvoval vo veku 6 rokov s nálezom bilaterálnej percepčnej poruchy sluchu, od uvedeného veku mal pacient načúvací prístroj. Vo veku 11 rokov mu bola audiometrickým vyšetrením zistená symetrická strata sluchu v rečových frekvenciách 60 – 70 decibelov. V dostupnej dokumentácii bola prvýkrát zmienená hladina celkovej kalcémie v 13. roku veku pacienta (Ca 2,04 mmol/l), keď bol akútne prijatý na pediatrické oddelenie počas školského výletu, počas ktorého u neho došlo k rozvoju epizódy kŕčov prstov oboch rúk a slabosti pravej dolnej končatiny. Stav bol hodnotený ako tranzitória hypokalcemická tetánia s odporúčaním užívania kalciového preparátu (bližšie neuvedené). Následne v dokumentácii nachádzame ďalšie ojedinelé vyšetrenia hladiny celkovej kalcémie – vo veku 15 rokov Ca 1,9 mmol/l, ďalej až vo veku 33 rokov Ca 1,76 mmol/l, Mg 0,68 mmol/l. Zmienka o vyšetrení hladiny vitamínu D či iPTH v dokumentácii uvedená nebola, taktiež nebola uvádzaná prípadná substitučná liečba hypokalcémie a hypomagneziémie. Vo veku 34 rokov bol pacient hospitalizovaný na internom oddelení pre akcelerované hodnoty krvného tlaku po tom, čo bol priamym účastníkom autonehody. Vyšetrená hladina celkovej kalcémie pri príjme bola

1,83 mmol/l, hladina magnezémie 0,69 mmol/l. V čase prepustenia boli hladiny kalcémie a magnezémie 2,23 mmol/l a 1,27 mmol/l v uvedenom poradí. Počas tejto hospitalizácie bolo realizované aj CT vyšetrenie mozgu, ktoré preukázalo bilaterálne početné infra- a supratentoriálne kalcifikácie. Pacient bol prepustený s odporúčaním substitúcie magnézia (magnéziumlaktát 500 mg 1-0-0). O nasledujúcom období až do času hospitalizácie na našom oddelení máme minimálne množstvo informácií z dokumentácie – pacient v tomto období opakovane navštevoval všeobecného lekára pre recidivujúce infekcie dýchacích ciest, pre zmeny nálad absolvoval psychiatrické vyšetrenie, kde bol stav hodnotený ako obsedantno-kompulzívna porucha, s odporúčaním antidepresívnej liečby.

Na základe anamnestických údajov, klinického stavu, ako aj laboratórnych nálezov a pomocných vyšetrení, sme vyslovili podozrenie na Barakatov syndróm. Pacienta sme konzultovali na ambulancii lekárskej genetiky FN Nitra, kde pacient následne podstúpil genetické vyšetrenie. Metódami klasickej chromozómovej analýzy bol stanovený karyotyp bez numerickej a štruktúrálnej chromozómovej anomálie, t. delécia v oblasti 10p14 chromozómu, asociovaná s HDR syndrómom, genetickou analýzou potvrdená nebola. Súčasne bola v kauzálnej súvislosti s Barakatovým syndrómom uskutočnená molekulárno-genetická analýza génu GATA3. Uvedeným testovaním bola v exóne 4 daného génu identifikovaná prítomnosť potenciálne patologického variantu c.811 T>C (p. Ser271Pro) v heterozygotnom stave. Aj keď uvedený variant nie je doposiaľ evidovaný v dostupných databázach, na základe predikčných softvérov sa predpokladá jeho patologický efekt, t. asociácia s fenotypom pacienta. Barakatov syndróm bol teda genetickým vyšetrením potvrdený.

Diskusia

Barakatov syndróm bol prvýkrát opísaný Amin J. Barakatom v r. 1977. Neskôr sa v literatúre objavilo niekoľko kazuistík, ktoré potvrdili, že Barakatov syndróm je asociovaný so širokým fenotypovým spektrom (6-10), pozostávajúcím z hypoparatyreózy, sensorineurálnej hluchoty a renálneho postihnutia v rôznom rozsahu. Môže sa manifestovať v akomkoľvek veku, najčastejšie symptomatológiou súvisiacou s hypokalcémiou v zmysle tetánia, alebo afebrilných kŕčov. Strata sluchu je obvykle bilaterálna (no môže byť aj unilaterálna) v rozsahu od ľahkej až po závažnú stratu sluchu. Postihnutie obličiek zahŕňa nefrotický syndróm, cystické obličky, renálne dysplázie, hypoplázie alebo aplázie obličiek, deformity kalicho-panvičkového systému, vezikoureterálny reflux, chronickú obličkovú chorobu, hematuriu, proteinúriu.

Nami prezentovaný pacient mal v rôznom rozsahu vyjadrené všetky prejavy z typickej triády HDR – parestézie a kŕče prstov horných končatín, tras horných končatín, stuhnutosť šije ako aj spasticita celého tela s neschopnosťou samostatnosti pri chôdzi, strata tonusu sfinkterov. Kalcifikácie v dôsledku hypoparatyreózy primárne vznikajú v bazálnych gangliách, nuclei dentati, v mozgovej kôre a centrum semiovale. U nášho pacienta bol CT nález hrubých kalcifikátov cerebella ako aj bazálnych ganglií a talamu, a naznačené kalcifikačné zmeny centrum semiovale.

V dôsledku hypoparatyreózy sú u pacientov pozorované neurologické a psychiatrické odchýlky zahŕňajúce vertigo, porušené kognitívne funkcie, depresie. Nami prezentovaný pacient má v anamnéze

obsedantno-kompulzívnu poruchu a je roky v sledovaní a liečbe psychiatrom.

Porucha sluchu v zmysle sensorineurálnej hluchoty na ľavé ucho u nášho pacienta bola diagnostikovaná v detstve, a bola dávaná do súvislosti s podaním injekcie streptomycínu v dvoch rokoch veku. V kontexte s potvrdeným Barakatovým syndrómom stratu sluchu hodnotíme ako geneticky podmienenú. Pacient má v súčasnosti načúvací prístroj na ľavom uchu.

Lahkú hyperazotémiu počas hospitalizácie u nášho pacienta sme pôvodne pripísali dehydratácii pri hnačkách, obličky v CT obraze boli bilaterálne ortotopické, bez parenchýmových a centrálnych zmien, odporúčili sme však pravidelné kontroly obličkových funkcií a dispenzarizáciu nefrológom.

Pacient je v súčasnosti sledovaný v nefrologickej ambulancii nášho pracoviska pre chronickú obličkovú chorobu štádia G2A1 (KDIGO) a taktiež v našej endokrinologickej ambulancii. Pri opakovaných kontrolách sú hladiny kalcémie a magnezémie na substitučnej liečbe uspokojivé (dlhodobá liečba magnéziomlaktát 500 mg 1-1-1, calcium carbonicum 2-2-2, alfakalcidol 1ug 0-0-1). Pacient je toho času zamestnaný, fyzicky pracujúci, obmedzenia vyplývajúce z jeho ochorenia v bežnom osobnom a pracovnom živote, ani pri stresovej záťaži nepociťuje.

Záver

Rozhodli sme sa publikovať túto kazuistiku pre zriedkavosť tohto ochorenia. Podľa dostupných údajov bolo v medicínskej literatúre pu-

blikovaných celosvetovo okolo 180 prípadov pacientov s Barakatovým syndrómom (1).

Diagnostika Barakatovho syndrómu sa zakladá predovšetkým na klinickom obraze a laboratórnych vyšetreniach. DNA analýza môže odhaliť prítomnosť submikroskopickej delécie chromozómu 10p. Genetická analýza je indikovaná u pacientov s obličkovým ochorením v spojení s hypoparathyreózou alebo hluchotou (11). Diferenciálna diagnostika zahŕňa familiárnu idiopatickú hypoparathyreózu, progresívnu sensorineurálnu hluchotu bez obličkového postihnutia (12, 13), autozómovo recesívnu hypoparathyreózu s chronickou obličkovou chorobou a vývojovou poruchou, ako aj DiGeorgov syndróm (delécia 22q11).

Liečba je prevažne symptomatická a závisí od klinických príznakov a ich závažnosti v čase diagnózy. Hypokalcémia, a z nej vyplývajúce klinické prejavy, sú obvykle najzávažnejším problémom vyžadujúcim si liečbu. Možnosti liečby hluchoty spočívajú najmä v používaní načúvacích prístrojov, prípadne implantácii kochleárných implantátov. Vzhľadom na možné široké spektrum postihnutia obličiek je taktiež nutná celoživotná dispenzarizácia nefrológom.

Pacient z našej kazuistiky je doposiaľ prvým publikovaným prípadom pacienta s Barakatovým syndrómom na Slovensku (v Českej republike bola v r. 2019 prvýkrát publikovaná kazuistika 6-ročnej pacientky s Barakatovým syndrómom na XXII. Medzinárodnom kongrese českých a slovenských osteológov), a ako autori veríme, že sa nám podarí zvýšiť povedomie o výskyte tohto zriedkavého ochorenia.

LITERATÚRA

1. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A*. 2018 Jun;176(6):1341-1348. doi: 10.1002/ajmg.a.38693. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29663634.
2. Barakat AJ, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 1977 Jul;91(1):61-4. doi: 10.1016/s0022-3476(77)80445-9. PMID: 874665.
3. Hypoparathyroidism-sensorineural deafness-renal disease syndrome. Dostupné z www: <http://orpha.net>
4. Joseph ADD, Sirisena ND, Kumaran T, Sujaritha V, Strelow V, Yamamoto R, Wiczorek S, Dissanayake VHW. Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness and renal disease (Barakat syndrome) caused by a reduced gene dosage in GATA3: a case report and review of literature. *BMC Endocr Disord*. 2019 Oct 28;19(1):111. doi: 10.1186/s12902-019-0438-4. PMID: 31660939; PMCID: PMC6816161.
5. Taslipinar A, Kebapcilar L, Kutlu M, Sahin M, Aydogdu A, Uckaya G, Azal O, Bolu E, Ibrahim Aydin H. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal disease) accompanied by renal tubular acidosis and endocrine abnormalities. *Intern Med*. 2008;47(11):1003-7. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0917. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18520110.
6. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, Yamamoto K, Fujimoto S, Seishu S, Fukushima Y, Hasegawa Y, Ogata T. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet*. 2001 Jun;38(6):374-80. doi: 10.1136/jmg.38.6.374. PMID: 11389161; PMCID: PMC1734904.
7. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y, Kim KC, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet*. 1997 Dec 31;73(4):416-8. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971231)73:4<416:aid-ajmg9>3.0.co;2-I. PMID: 9415468.
8. Fujimoto S, Yokochi K, Morikawa H, Nakano M, Shibata H, Togari H, Wada Y. Recurrent cerebral infarctions and del(10)(p14p15.1) de novo in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Oct 29;86(5):427-9. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991029)86:5<427:aid-ajmg6>3.0.co;2-i. PMID: 10508983.
9. Hasegawa T. Quoted in Online mendelian Inheritance in Man, Personal communication, John Hopkins University #146255, 1998
10. Nesbit MA, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C, Dobbie A, Hampson G, Holdaway I, Levine MA, McWilliams R, Rigden S, Sampson J, Williams AJ, Thakker RV. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem*. 2004 May 21;279(21):22624-34. doi: 10.1074/jbc.M401797200. Epub 2004 Feb 24. PMID: 14985365.
11. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, Beetz R, Bilous RW, Holdaway I, Shaw NJ, Fryns JP, Van de Ven W, Thakker RV, Devriendt K. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000 Jul 27;406(6794):419-22. doi: 10.1038/35019088. PMID: 10935639.
12. Yumita S, Furukawa Y, Sohn HE, Unakami H, Miura R, Yoshinaga K. Familial idiopathic hypoparathyroidism and progressive sensorineural deafness. *Tohoku J Exp Med*. 1986 Feb;148(2):135-41. doi: 10.1620/tjem.148.135. PMID: 3961795.
13. Watanabe T, Mochizuki H, Kohda N, Minamitani K, Minagawa M, Yasuda T, Niimi H. Autosomal dominant familial hypoparathyroidism and sensorineural deafness without renal dysplasia. *Eur J Endocrinol*. 1998 Dec;139(6):631-4. doi: 10.1530/eje.0.1390631. PMID: 9916869.

Finerenon

Jan Vachek, Vladimír Tesář

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

V rozvinutých zemích je diabetes mellitus (DM) jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin (end stage renal disease; ESRD). Rozvoj chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko u pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikují mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. Namísto tzv. glukocentrického přístupu je podle současných poznatků zapotřebí multimodální – interdisciplinární koncepce léčby, která by rovněž zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod. Kombinovaná antihypertenzní, antihyperglykemická a hypolipidemická terapie je základem komplexního přístupu, který brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Podle recentních důkazů je dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD přídatná léčba nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů (MRA) finerenonem – vedle použití blokátoru ACE (angiotenzin konvertující enzym) nebo AT1 (angiotenzin II receptor podtyp 1) a inhibitoru SGLT2 (sodíko-glukózový kotransportér-2). Cílem předkládaného sdělení je podat stručnou informaci o tomto perspektivním farmakoterapeutickém přístupu k terapii diabetického onemocnění ledvin.

Klíčová slova: antagonisté mineralokortikoidního receptoru, spironolakton, finerenon, chronické onemocnění ledvin (CKD), diabetes mellitus (DM).

Finerenone

In developed countries, diabetes mellitus (DM) is one of the main causes of end stage renal disease (ESRD). In addition, the development of chronic kidney disease (CKD) further increases the already significantly increased cardiovascular (CV) risk in patients with diabetes. Both albuminuria and impaired renal function predict CV disease-related morbidity. The multifactorial pathogenesis of DM-related CKD involves structural, physiological, hemodynamic, and inflammatory processes. Instead of a so-called glucocentric approach, current evidence suggests that a multimodal, interdisciplinary treatment approach is needed to also prevent further progression of CKD and reduce the risk of cardiovascular events. Combined antihypertensive, antihyperglycemic and hypolipidemic therapy is the basis of a comprehensive approach to prevent the progression of diabetic kidney disease. According to recent evidence, adjunctive therapy with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) finerenone - in addition to the use of an ACE (angiotensin converting enzyme) or AT1 (angiotensin II receptor subtype 1) blocker and an SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitor - represents an effective therapeutic tool to improve nephroprotection in CKD. The aim of this review is to provide brief information on this promising pharmacotherapeutic approach to the treatment of diabetic kidney disease.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, finerenone, chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus (DM).

Úvod

Patogeneze chronického onemocnění ledvin spojeného s DM je multifaktoriální a zahrnuje mnoho strukturálních, fyziologických,

hemodynamických a zánětlivých procesů, které vedou k postupnému zhoršování GFR. Strukturálně jsou remodelací postiženy všechny renální kompartmenty (např. ztlustění bazálních membrán, ztráta endoteliální

fenestrace, zvětšení objemu mezangia, odloučení a ztráta podocytů). Glomeruloskleróza je provázena také tubulární atrofií a intersticiální fibrózou. Strukturální změny mezi pacienty s DM 1. a 2. typu jsou podobné, ale u DM 2. typu mohou být heterogennější a hůře korelují s klinickým obrazem (1).

Mnoho patofyziologických mechanismů vedoucích k CKD u DM není dosud zcela objasněno. Kromě toho nelze pouze na základě většinou klinické diagnózy jednoznačně určit, zda se jedná o „diabetickou nefropatii“ způsobenou DM, nebo o „nediabetické“ onemocnění ledvin v důsledku komorbidit. V praxi, k objasnění etiologie CKD pomocí biopsie ledviny přistupuje spíše zřídka, takže nediatetická CKD může být přehlížena častěji, než se dříve předpokládalo (1, 2).

Terapie CKD/DKD

Pacienti s DM 2. typu a CKD trpí multisystémovým onemocněním. Vzhledem k vysokému KV riziku je třeba interdisciplinární přístup, který zohledňuje i aspekty prevence kardiovaskulárních onemocnění a minimalizuje i epizody akutního poškození ledvin (AKI). Preventivní a multifaktoriální opatření zaměřená na prevenci další progresy CKD zahrnují antihyperglykemickou, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu, event. i antiagregační či antikoagulační – např. při fibrilaci síní, která je u pacientů s CKD častější než u pacientů s normální renální funkcí. V doporučeních KDIGO je obsažen hierarchicky uspořádaný postup ke snížení rizika onemocnění ledvin a srdce, který předpokládá jako základní intervenci úpravu životního stylu a kontrolu nebo modifikaci rizikových faktorů v kombinaci s farmakoterapií (1–4, 21, 22).

Nefroprotektivní a kardioprotektivní vliv inhibitorů RAAS byl opakovaně potvrzen. U inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) byly ve velkých kardiovaskulárních studiích prokázány pozitivní účinky na KV a renální endpointy u pacientů s diabetem i bez něj, takže zástupci této skupiny jsou nyní schváleni nejen pro terapii DM 2. typu, ale také v primární terapii srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Inhibují SGLT2 v proximálním tubulu ledvin, kterým se reabsorbuje většina glukózy filtrované glomeruly, takže se zvyšuje vylučování glukózy ledvinami. Příznivé účinky na KV a renální výsledky jsou na hypoglykemizujícím účinku SGLT2i nezávislé (5). I přes inhibici SGLT2 však perzistuje určité reziduální riziko KV příhod a progresy CKD (6, 7). V nedávné metaanalýze studií, které zahrnovaly všechny čtyři dostupné inhibitory SGLT2 a zkoumaly KV a renální výsledky u pacientů s DM 2. typu (n = 46 969), bylo užívání SGLT2i spojeno mimo jiné s 10% snížením závažných KV příhod a příznivějším vlivem na renální výsledky oproti placebo. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání se snížilo přibližně o 32 % (poměr rizik [HR]: 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,61–0,76) [24]. Přestože byl zjištěn podobný vliv na snížení KV endpointů a renálních endpointů při léčbě dlouhodobě působícími GLP-1-RA, je srovnávací hodnocení SGLT2i s GLP-1-RA komplikováno rozdílnými podmínkami studií. Ani z dosud dostupných analýz podskupin nelze vyvodit závěr o tom, které podskupiny nemocných – stratifikované např. podle manifestního KV onemocnění nebo funkce ledvin – budou nejspíše profitovat z další léčby pomocí SGLT2i nebo GLP-1-RA (5, 6, 7, 17–19).

Skutečnost, že terapeutická blokáda RAAS pomocí inhibitorů ACE nebo ARB dosahuje pouze částečného úspěchu, může být způso-

vena tzv. escape fenoménem s aldosteronem: zahájení léčby ACEI nebo ARB je spojeno s poklesem hladiny aldosteronu, ale později se hladina aldosteronu opět zvyšuje, event. vrací k původním zvýšeným hodnotám, na efektu se může podílet hyperkalemie. Zvýšené hladiny aldosteronu mohou u rizikových pacientů s CKD vést k nadměrné aktivaci mineralokortikoidních receptorů (MR) a vykazovat glomerulární a tubulointersticiální prozánětlivý a profibrotický účinek. V dosavadních klinických studiích však přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA), jako je spironolakton nebo eplerenon, k léčbě inhibitorem ACE nebo ARB neprokázalo žádné jasné benefity pro zlepšení prognózy pacientů s CKD při DM. U pacientů s refrakterní hypertenzí bylo přidáním MRA prokázáno další snížení albuminurie/proteinurie, byť za cenu významně zvýšeného rizika hyperkalemie (5, 8, 20).

Mezitím jsou k dispozici údaje o novém členu třídy látek MRA: Perorální nesteroidní selektivní MRA finerenon má vyšší selektivitu vůči MR než MRA spironolakton první generace a vyšší afinitu vůči MR než MRA eplerenon druhé generace. Finerenon byl v preklinických studiích spojen se silnějšími protizánětlivými a antifibrotickými účinky než dosud dostupní antagonisté MR (5, 9).

Finerenon

Historie antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) je podobně fascinující jako vývoj antidiabetické léčby, přičemž je jen o málo mladší. Přestože spironolakton byl uveden na trh v roce 1960 jako kalium šetřící diuretikum, již v roce 1942 dokázal Selye, že mineralokortikoidy vykazují prozánětlivý efekt. Ve své experimentální práci prokázal rozvoj nefrosklerózy doprovázené hypertrofií myokardu u zvířat, kterým byl podáván prekurzor aldosteronu desoxykortikosteron acetát. Samotný aldosteron byl izolován z kůry nadledvin v roce 1953. Selyeho průkopnická práce o aldosteronem indukovaném zánětu a fibróze nebyla po desetiletí klinicky rozvíjena. Pozornost věnovaná mechanismům působení aldosteronu byla tedy dlouho zaměřena především na jeho roli v modulaci vylučovací funkce ledvin („epitelové účinky“). Několik recentních studií prokázalo podstatně širší biologické účinky aldosteronu při modulaci zánětu, tvorby kolagenu, fibrózy a nekrózy. Přibývá důkazů, které ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru (MR) jako na hlavní faktor určující progresi CKD. Nadměrná aktivace MR determinuje svým prozánětlivým a profibrotickým efektem progresi CKD a s ní spojené zvýšení morbidity a mortality (5, 9, 10, 11).

Finerenon neboli BAY 94-8862 je antagonist mineralokortikoidního receptoru určený ke snížení rizika trvalého poklesu glomerulární filtrace, konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulárního úmrtí, srdečních infarktů a hospitalizace z důvodu srdečního selhání u dospělých s chronickým onemocněním ledvin spojeným s diabetem mellitem 2. typu. První mineralokortikoidní antagonist (MRA) spironolakton má nízkou selektivitu a afinitu k receptoru; rychle disociuje a může působit i na androgenní, progesteronové a glukokortikoidní receptory. Značnou limitací širokého využití spironolaktonu byly jeho nežádoucí účinky (hyperkalemie, gynekomastie, erektilní dysfunkce) spojené s jeho neselektivitou. Jiný steroidní eplerenon je selektivnější a má dlouhodobější účinky, byl však zkoušen převážně v kardiologických

indikací a v České republice se příliš neprosadil kvůli preskripčním omezením. Později byli vyvinuti selektivnější nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů, jako jsou apararenon, esaxerenon a finerenon. Finerenon je zatím jediným nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů, který byl schválen FDA a má data z velkých randomizovaných studií s renálními parametry (5, 11, 14).

V preklinických studiích vykazovaly nesteroidní MRA odlišný farmakologický profil než steroidní MRA. Finerenon měl větší selektivitu pro MR než spironolakton a vyšší vazebnou afinitu k receptorům než eplerenon. U pacientů s chronickým srdečním selháním a mírnou až středně pokročilou CKD ukázala „head-to-head“ studie se spironolaktonem, že finerenon má srovnatelný účinek na klinické markery a srdeční biomarkery hemodynamické zátěže a albuminurii a nižší výskyt hyperkalemie a renální dysfunkce. Nižší potenciál nežádoucích účinků u finerenonu je způsoben rozdíly v selektivitě vůči MR. Méně selektivní MRA spironolakton může nespecificky antagonizovat androgenní a progesteronové receptory, což vede k antiandrogenním a progestagenním nežádoucím účinkům (5, 11–14).

V klinických studiích fáze II finerenon vedl k významnému snížení albuminurie. Současně byly nežádoucí účinky spojené s finerenonem podobné nežádoucím účinkům pozorovaným v placebové kohortě a ve srovnání se spironolaktonem bylo pozorováno méně případů hyperkalemie. V roce 2015 byly zahájeny 2 klinické studie fáze III – studie Finerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) a Finerenone in reducing cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) (11–14).

Výsledky studie FIDELIO-DKD byly prezentovány na výročním zasedání Americké nefrologické společnosti v roce 2020 a současně publikovány v časopise New England Journal of Medicine. U pacientů s CKD a DM 2. typu, kteří byli léčeni finerenonem, se projevilo nižší riziko primární cílové příhody (definované jako selhání ledvin nebo trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o $\geq 40\%$ oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin) než u pacientů ve srovnávacím rameni s placebem (21,1 vs. 17,8 %, HR 0,82, 95% CI 0,73–0,93, $p = 0,001$). Kromě primárních cílových ukazatelů se u pacientů ve skupině s finerenonem projevilo také nižší riziko klíčové sekundární cílové příhody (definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro srdeční selhání). Efekt finerenonu nezávisel na kompenaci diabetu (11–14).

Ve studii FIDELITY – souhrnné analýze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD – finerenon zlepšil kardiorenální výsledky u pacientů s diabetem 2. typu a ACR v moči 30–5000 mg/g, eGFR > 25 ml/min a optimální blokádou systému renin-angiotenzin. Tato předkládaná analýza se zaměřila na účinnost a bezpečnost finerenonu renální endpointy. U 13 026

pacientů s mediánem sledování tři roky finerenon významně snížil riziko kompozitního endpointu v oblasti ledvin (doba do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % nebo více oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí na ledviny) o 23 % oproti placebu (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88), přičemž tříletý absolutní rozdíl mezi skupinami činil 1,7 % (95% CI 0,7–2,6). Finerenon významně snížil riziko onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD) o 20 % oproti placebu (0,80; 0,64–0,99). Nežádoucí příhody byly v jednotlivých léčebných ramenech podobné, i když hyperkalemie vedoucí k přerušení léčby se vyskytovala významně častěji u finerenonu oproti placebu. Finerenon tedy zlepšil výsledky v oblasti ledvin, snížil riziko ESKD a je dobře tolerován u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu (15).

Perspektivy v terapii DKD/CKD

Nedávno byla zahájena studie fáze III FINEARTS-HF, v níž se finerenon testuje proti placebu u více než 5 500 pacientů se symptomatickým srdečním selháním (třída II-IV podle New York Heart Association) a ejectionální frakcí levé komory $\geq 40\%$. Pokud se pozitivní účinky finerenonu podaří přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND (16)), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátoru RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem léčby CKD. Jako perspektivní multimodální přístup v léčbě pacientů s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin se zdá např. užití kombinace finerenonu a SGLT2 inhibitorů, efektivita a bezpečnost tohoto postupu je zkoumána v probíhající studii (23).

Kromě nesteroidních MRA (apararenon, esaxerenon) se v současné době hodnotí i další terapeutické přístupy, včetně potenciálně nefroprotektivních antagonistů endotelinových receptorů (atrasentan, sparsentan), antifibrinolytik a regenerativních buněčných terapií.

Závěr

Finerenon představuje zcela novou modalitu terapie u pacientů s CKD (stadia 3 a 4 s albuminurií) a DM 2. typu, a to i u pacientů, u nichž dosud byly jiné možnosti léčby omezené. Finerenon obohacuje terapeutické armamentárium u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a DM 2. typu, redukuje riziko progresu CKD i kardiovaskulárních příhod a vykazuje organoprotektivní efekt.

Vliv aldosteronu na ledviny je podstatně komplexnější, než bylo donedávna předpokládáno. Je spojen s prozánětlivými účinky, tvorbou kolagenu, fibrózou a nekrózou. Přibývá důkazů, které jasně ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru jako jeden z hlavních faktorů určujících progresi CKD a s ní spojenou morbiditu a mortalitu. Na základě úspěchu studie FIDELIO-DKD by měly být v budoucnu realizovány studie zaměřené i na nediabetické pacienty.

LITERATURA

- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127436.
- Sagoo MK, Gnuđi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1. PMID: 31701441.

- Alder H, Ambühl PM. Diabetische Nephropathie [Managing diabetic kidney disease]. *Ther Umsch.* 2020 Sep;77(7):333-338. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001200. PMID: 32996426.
- Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, et al. Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019): Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie [Diabetic kidney disease (Update 2019): Position paper of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology]. *Wien Klin*

- Wochenschr. 2019 May;131(Suppl 1):151-163. German. doi: 10.1007/s00508-018-1425-x. PMID: 30980144.
5. Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. Int J Mol Sci. 2022 Dec 29;24(1):570. doi: 10.3390/ijms24010570. PMID: 36614011.
 6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMCID: PMC7613836.
 7. Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, et al. Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. J Pers Med. 2022 Feb 6;12(2):223. doi: 10.3390/jpm12020223. PMID: 35207711; PMCID: PMC8874759.
 8. Zhou G, Johansson U, Peng XR, et al. An additive effect of eplerenone to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic nephropathy in the db/db mice. Am J Transl Res. 2016 Mar 15;8(3):1339-54. PMID: 27186263; PMCID: PMC4859623.
 9. Liu WY, Yu SQ. [Research progress on the cardiorenal protection of non-steroid mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease]. Sheng Li Xue Bao. 2022 Dec 25;74(6):1023-1030. Chinese. PMID: 36594390.
 10. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2022 Nov 23. doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub ahead of print. PMID: 36422853.
 11. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. Am J Nephrol 2021;52:209-216. doi: 10.1159/000515622
 12. Georgianos PI, Agarwal R. The non-steroidal MRA finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the-art review of the literature. Am J Hypertens. 2022 Nov 4;hpac124. doi: 10.1093/ajh/hpac124. Epub ahead of print. PMID: 36331811.
 13. Goulooze SC, Heerspink HJL, van Noord M, et al. Dose-Exposure-Response Analysis of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone on UACR and eGFR: An Analysis from FIDELIO-DKD. Clin Pharmacokinet. 2022 Jul;61(7):1013-1025. doi: 10.1007/s40262-022-01124-3. Epub 2022 May 5. PMID: 35508594; PMCID: PMC9287422.
 14. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
 15. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int. 2023 Jan;103(1):196-206. doi: 10.1016/j.kint.2022. 08. 040. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36367466.
 16. A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD). Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>
 17. Gay HC, Yu J, Persell S, et al. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Prescribing in Patients With Diabetes Mellitus With and Without Cardiovascular Disease. Am J Cardiol. 2023 Feb 15;189:121-130. doi: 10.1016/j.amjcard.2022. 10. 041. Epub 2022 Nov 22. PMID: 3642419
 18. Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Cardiovasc Diabetol. 2022 Nov 5;21(1):232. doi: 10.1186/s12933-022-01676-5.
 19. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2022 Mar 16;21(1):42. doi: 10.1186/s12933-022-01474-z.
 20. Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. Semin Nephrol. 2001 Mar;21(2):157-72
 21. Zelnick LR, Shlipak MG, Soliman EZ, et al. Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jul;16(7):1015-1024.
 22. Arvid Engström, Viktor Wintzell, Mads Melbye, et al.: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study. Diabetes Care. 2023 Feb 1;46(2):351-360. doi: 10.2337/dc22-0714.
 23. Jennifer B Green, Amy K Mottl, George Bakris, et al. Design of the COMBINATIO effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE) Nephrol Dial Transplant. 2022 Jun 14;gfac198. doi: 10.1093/ndt/gfac198. Online ahead of print.



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

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

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

Co je nového v doporučeních ESC pro léčbu chlopenních vad?

Marian Branny

Kardiovaskulární oddělení a Interní a kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava
a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

V článku jsou shrnuty nejpodstatnější změny týkající diagnostiky a léčby chlopenních vad srdce, které byly provedeny v doporučených postupech ESC (European Society of Cardiology) z roku 2021. S ohledem na výsledky publikovaných randomizovaných studií, nejvíce změn, co se týče třídy doporučení a síly evidence, je zaznamenáno ve výběru způsobu léčby aortální a mitrální chlopně a také managementu antitrombotické léčby.

Klíčová slova: aortální regurgitace, aortální stenóza, doporučené postupy, chlopenní chirurgie, chlopenní náhrada, chlopenní onemocnění, chlopenní vada, katetrizační intervence chlopní, mitrální regurgitace, mitrální stenóza, trikuspidální regurgitace, trikuspidální stenóza.

Whats new in ESC Guidelines for the management of valvular heart disease?

The article summarizes the most important changes regarding the management of valvular heart disease, which have been made in the ESC Guidelines 2021. Based on the randomized clinical study data, which were recently published, the most frequent changes were done in terms of the choice of mode of intervention in the aortic and mitral valves as well as in the management of the antithrombotic therapy.

Key words: Key words: aortic regurgitation, aortic stenosis, guidelines, mitral regurgitation, mitral stenosis, percutaneous valve intervention, prosthetic heart valves, tricuspid regurgitation, tricuspid stenosis, valve disease, valve surgery, valvular heart disease.

Úvod

Doporučené postupy pomáhají lékařům v každodenní praxi vybrat pro pacienty nejlepší diagnostický a léčebný plán na základě dostupných důkazů. Právě nová data z velkých randomizovaných studií a registrů si vynutila změnu dosud platných doporučených postupů ESC z roku 2017 a vydání nových v roce 2021 (1). V tomto článku jsou prezentovány pouze podstatné změny a revize doporučení z roku 2017, nikoliv nové doporučené postupy jako celek.

Aortální stenóza

Indikační kritéria k intervenci u symptomatické aortální stenózy (AS – aortální stenóza) zůstávají beze změn. Upravena byla pouze kritéria pro volbu metody intervence. U asymptomatické AS byly změněny

echokardiografické parametry, indikující dřívější načasování implantace chlopně.

Symptomatická hemodynamicky závažná AS – volba způsobu intervence na aortální chlopní

Novější studie PARTNER 3 a Evolut Low Risk ukazují, že TAVI je non-inferiorní k SAVR ve dvouletém sledování u pacientů s nízkým rizikem. Výskyt cévních komplikací, implantace kardiostimulátoru, nově vzniklá blokáda levého Tawarova raménka a paravalvulární regurgitace jsou lehce vyšší po TAVI. Naopak závažné krvácení, akutní poškození ledvin, nově vzniklá fibrilace síní (FS) a častější rehospitalizace jsou častější po SAVR. Většina pacientů podstupujících TAVI má rychlou rekonvalescenci, krátký pobyt v nemocnici, rychlý návrat k běžným činnostem (1 měsíc),

lepší kvalitu života, což je v kontrastu s dlouhou dobou rekonvalescence po SAVR (6 měsíců).

Výběr metody intervence, tj. chirurgická náhrada chlopně (SAVR – surgical aortic valve replacement) anebo katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI – transcatheter aortic valve implantation), provádí indikační komise (heart team) na základě znalosti klinických, anatomických a procedurálních faktorů a s pečlivým uvážením výhod a rizik obou metod. Doporučení indikační komise by mělo být prodiskutováno s pacientem, a následně pacient rozhodne o výběru způsobu intervence na chlopni – Třída doporučení I.

TAVI je doporučena u všech nemocných ≥ 75 let bez ohledu na operační riziko – Třída doporučení I.

TAVI je doporučena u nemocných ≤ 74 let, u nichž je zvýšené operační riziko – STS anebo EuroSCORE II $> 8\%$ (STS-PROM Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality, EuroSCORE skórovací systém European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) – Třída doporučení I.

SAVR je doporučena u nemocných ≤ 74 let pouze za předpokladu nízkého operačního rizika – STS anebo EuroSCORE II $< 4\%$ – Třída doporučení I.

U ostatních nemocných, například pacientů ≤ 74 let se středním rizikem (STS anebo EuroSCORE II 4–8 %) anebo pacientů s rizikovými faktory, které nejsou součástí uvedených skórovacích systémů, jako křehkost, porcelánová aorta, radioterapie hrudníku, rozhodnutí o způsobu intervence (TAVI anebo SAVR), bude provedena indikační komisí s přihlédnutím k individuálním charakteristikám pacienta – Třída doporučení I.

Asymptomatická hemodynamicky závažná AS

Léčba asymptomatické AS je kontroverzní a rozhodnutí o intervenci vyžaduje zvážení přínosů a rizik individuálně. [1% vs. 15%; hazard ratio 0.09; 95% confidence interval (CI), 0.010.67; $P = 0.003$]. Podle jedné randomizované kontrolované studie (RCT) je perioperační a časná pooperační mortalita nebo mortalita z kardiovaskulárních příčin během celého období sledování výrazně nižší po časně SAVR ve srovnání s konzervativní léčbou (3). Probíhající randomizované studie (EARLY TAVR [NCT03042104], AVATAR [NCT02436655], EASY-AS [NCT04204915], EVOLVED [NCT03094143]) zajistí informace, zda je lepší intervenovat či sledovat pacienty s asymptomatickou AS.

Intervence na chlopni (TAVI anebo SAVR) by měla být zvážena u nemocných s dysfunkcí levé komory (LK – levá komora) $< 55\%$, pokud není dysfunkce způsobena jinou příčinou – Třída doporučení IIa.

Intervence na chlopni (TAVI anebo SAVR) by měla být zvážena u nemocných s EFLK $> 55\%$ (EFLK – ejekční frakce levé komory) a normálním zátěžovým testem, pokud je procedurální riziko nízké a střední gradient ≥ 60 mm Hg a nebo rychlost trysky $V_{max} > 5$ m/s – Třída doporučení IIa.

Mitrální regurgitace

Mitrální regurgitace je druhou nejčastější intervenovanou chlopenní vadou v Evropě. Primární mitrální regurgitaci (PMR) charakterizuje poškození jedné nebo více součástí mitrálního chlopenního aparátu. U sekundární mitrální regurgitace (SMR) jsou cípy chlopně a šlašinky

strukturálně normální. Mitrální regurgitace zde vzniká při dysbalanci mezi uzavíracími mechanismy při změně levokomorové a levosíňové geometrie. Nejčastěji se vyskytuje u dilatační nebo ischemické kardiomyopatie s významnou dilatací a dysfunkcí levé komory nebo po infarktu myokardu (i přes normální ejekční frakci). SMR může být také důsledkem dilatace levé síně a mitrálního prstence při dlouhotrvající fibrilaci síní. Zde zpravidla bývá EF LK je obvykle normální, dilatace komory je méně vyjádřená (atriální funkční mitrální regurgitace).

U symptomatické sekundární mitrální regurgitace došlo k posílení významu indikace katetrizační léčby MitraClipem (TEER – transcatheter edge to edge repair) u nemocných, kteří nejsou vhodnými kandidáty chirurgické léčby (MVR – mitral valve replacement anebo MVP – mitral valve valvuloplasty). Zároveň byli identifikováni nemocní, kteří budou profitovat z léčby TEER, respondéři TEER. U asymptomatické primární MR byly upraveny parametry indikující dřívější načasování intervence na mitrální chlopni.

Symptomatická sekundární MR

Intervence, chirurgická nebo katetrizační, je doporučena pouze tehdy, když nemocný zůstává symptomatický i přes maximální doporučenou medikamentózní, eventuálně i resynchronizační terapii, pokud je indikována – Třída doporučení I.

Za respondera TEER je považován pacient, který splňuje COAPT kritéria (2) (EFLK $\geq 20\%$, LVESD ≤ 70 mm (LVESD – left ventricle endsystolic diameter), EROA ≥ 30 mm² (EROA – effective regurgitation orifice area) a RV ≥ 45 ml (RV regurgitation volume).

TEER by měla být zvážena u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgické řešení a zároveň splňují kritéria pro respondery TEER – Třída doporučení IIa.

TEER může být zvážena u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgické řešení i přesto, že nespĺňují kritéria pro respondery TEER – Třída doporučení IIb.

U nemocných s přidruženou koronární nemocí anebo jinou chlopenní nemocí vyžadující intervenci, kteří nejsou vhodnými kandidáty chirurgické léčby, by měla být zvážena možnost TAVI anebo PCI (PCI – percutaneous coronary intervention) následovaná TEER – Třída doporučení IIa.

Asymptomatická primární MR

U nemocných se zachovalou funkcí levé komory (EFLK $> 60\%$ a LVESD < 40 mm) a velkou dilatací LS – rozměr ≥ 55 mm a objemový index ≥ 60 ml/m² (LS – levá síň) by měla být zvážena MVP, pokud je proveditelná – Třída doporučení IIa.

Trikuspidální regurgitace

Jedinou změnou v doporučených postupech je možnost katetrizační léčby sekundární trikuspidální regurgitace u inoperabilních nemocných.

Sekundární trikuspidální regurgitace

Etiologie trikuspidální regurgitace je ve $\geq 90\%$ případů sekundární v důsledku dilatace pravé komory způsobené tlakovým a/nebo objemovým přetížením. Také dilatace pravé síně a trikuspidálního prstence při

chronické fibrilaci síní může být příčinou závažné trikuspidální regurgitace. Ve většině případů je sekundární trikuspidální regurgitace spojována s vadou levého srdce – chlopenním nebo myokardiálním postižením.

Katetrizační léčba závažné sekundární trikuspidální regurgitace může být zvážena u inoperabilních pacientů ve specializovaném centru pro léčbu chlopenních vad – Třída doporučení IIb.

Výběr typu bioprostetické chlopně

Mezi faktory ovlivňující výběr chlopně patří věk, očekávaná délka života, životní styl, riziko krvácení a tromboembolických příhod při antikoagulaci, potenciál pro chirurgickou a transkatérovou reintervenci a preference pacienta. Pacienti s umělou chlopní vyžadují celoživotní sledování kvůli časné detekci poruchy chlopní funkce. Sledování by mělo být prováděno v ročních intervalech nebo ihned při změně příznaků. Oproti doporučeným postupům z roku 2017 je nově rozšířena indikace pro výběr biologické protězy.

Implantace bioprotězy může být zvážena u nemocných, kteří jsou na dlouhodobé antikoagulační terapii z důvodu vysokého tromboembolického rizika – Třída doporučení IIb.

Implantace bioprotězy je doporučena, když je málo pravděpodobné dosažení účinné antikoagulace anebo je antikoagulace kontraindikována a u pacientů, jejichž životní prognóza je kratší než předpokládaná životnost bioprotězy – Třída doporučení I.

Doporučení pro antitrombotickou terapii po náhradě nebo plastice chlopní v perioperačním období

Základy antitrombotické léčby po intervenci na chlopních zůstaly nezměněny. Došlo ke zjednodušení léčby nemocných po TAVI, rozšíření indikací NOAC na úkor VKA a standardizaci kombinované antikoagulační a antiagregační terapie.

Perioperační období

Podávání VKA má být dočasně přerušeno před elektivní operací na INR < 1,5 – Třída doporučení I.

Přemostění OAC je doporučeno v kterékoli z následujících indikací – Třída doporučení I:

- Mechanická srdeční protěza
- FS s významnou mitrální stenózou
- FS se skóre CHA₂DS₂-VASc > 3 u žen a > 2 u mužů
- Akutní trombotická příhoda v předchozích 4 týdnech
- Vysoké riziko akutní tromboembolie

Pro přemostění jsou doporučovány terapeutické dávky UFH nebo subkutánní LMWH – Třída doporučení I.

U pacientů, kteří podstoupili chlopní operaci s indikací pooperačního přemostění, je doporučeno zahájit UFH nebo LMWH 12–24 h po operaci – Třída doporučení I.

U pacientů podstupujících operaci je doporučeno, aby se terapie ASA (pokud je indikována) udržovala během perioperačního období – Třída doporučení I.

U pacientů s DAPT po nedávné PCI (do 1 měsíce), kteří potřebují operace srdeční chlopně a není u nich indikována OAC, je doporučeno znovu nasadit inhibitor P2Y₁₂ co nejdříve po operaci – Třída doporučení I.

U pacientů s DAPT po nedávné PCI (do 1 měsíce), kteří potřebují operace srdeční chlopně a není u nich indikována OAC, může být zváženo přemostění inhibitory P2Y₁₂ s krátce působícími inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa nebo cangrelorem – Třída doporučení I.

Pacienti s indikací k přidružené protidestičkové terapii

Po nekomplikované PCI nebo AKS u pacientů vyžadujících dlouhodobou OAC je doporučeno časné vysazení ASA a pokračování v duální léčbě OAC a inhibitory P2Y₁₂ (raději clopidogrel) do 6 měsíců (u AKS do 12 měsíců), pokud je riziko trombózy stentu nízké – Třída doporučení I.

U pacientů léčených OAC je doporučeno ukončení protidestičkové léčby po 12 měsících – Třída doporučení I.

U pacientů vyžadujících dlouhodobě OAC a protidestičkovou léčbu po nekomplikované PCI nebo AKS by měla být zvážena triple terapie s ASA, clopidogrelem a OAC déle než 1 týden, když riziko trombózy stentu převažuje riziko krvácení s celkovou délkou trvání do 1 měsíce – Třída doporučení IIa.

U pacientů vyžadujících ASA a/nebo clopidogrel k VKA, by měla být zvážena regulace cílového INR v dolní části doporučeného rozmezí – Třída doporučení IIa.

Chirurgická náhrada chlopně

U pacientů s BHV a FS by mělo být zváženo upřednostnění NOAC před VKA po 3 měsících po operaci – Třída doporučení IIa.

U pacientů, u kterých není indikována OAC, by měla být zvážena nízká dávka ASA (75–100 mg/den) nebo OAC s VKA během prvních 3 měsíců po operaci – Třída doporučení IIa.

U pacientů s FS po implantaci BHV do mitrální pozice by mohlo být zváženo upřednostnění NOAC před VKA během prvních 3 měsíců po operaci – Třída doporučení IIa.

TAVI

Celoživotní SAPT je doporučena u pacientů po TAVI, pokud nemají indikaci k OAC – Třída doporučení I.

Rutiní OAC není doporučena u pacientů po TAVI, u kterých není jiná indikace k OAC – Třída doporučení III.

Celoživotní OAC je doporučena u pacientů po TAVI, pokud mají další indikace k OAC – Třída doporučení I.

Paravalvulární leak

U pacientů s vysokým rizikem operace by měl být zvážěn transkatérový uzávěr pro vhodné paravalvulární leaky s klinicky významnou regurgitací a/nebo hemolýzou – Třída doporučení IIa.

Rozhodnutí mezi transkatérovým a chirurgickým uzávěrem klinicky významného paravalvulárního leaku by mělo být zváženo na základě pacientova stavu, morfologie leaku a lokálních zkušeností – Třída doporučení IIa.

Selhání (degenerace) bioprotézy

Katetrizační valve-in-valve implantace do mitrální nebo trikuspidální pozice by mohla být zvážena u vybraných pacientů s vysokým rizikem pro chirurgickou intervenci – Třída doporučení IIb.

Trombóza bioprotézy

U pacientů se ztlustěním a omezením pohybu lístků vedoucím ke zvýšenému gradientu by měla být zvážena antikoagulace nejméně do úpravy stavu – Třída doporučení IIa.

Závěr

Nové doporučené postupy ESC přinášejí nový pohled na diagnostiku a léčbu chlopenních vad. Mají pomoci lékařům při rozhodování v jejich každodenní praxi. Změny ve výběru způsobu léčby aortální a mitrální chlopně a také managementu antitrombotické léčby přinesly nemocným menší invazivitu, větší bezpečnost, méně rehospitalizací a kratší dobu zotavení. Nalezení nevhodnějšího léčebného postupu není jednoduchá záležitost. Kromě evidence je ovlivněno celou řadou dalších faktorů, jako je přístrojová vybavenost, dostupnost diagnostických metod, odbornost kardiologů a kardiochirurgů v oblasti chirurgických chlopenních plastik a katetrizačních intervencí. A nezapomínejme, že významnou úlohu v konečném rozhodnutí hraje preference dobře informovaného pacienta.

LITERATURA

1. Vahanian A, Bayersdorf F, Praz F. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal. (2021)00,1-7.
2. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. 2018;379:2307-2318.
3. Kang DH, Park SJ, Lee SA. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 2020;382:111-119.

KNIŽNÍ NOVINKA



Rheumatoidní artritida – moderně

Marta Olejárová, Mária Filková

Rheumatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění kloubů autoimunitního původu. Díky své vysoké prevalenci, zdravotní závažnosti i společensko-ekonomickým dopadům jde o jednu ze stěžejních diagnóz oboru revmatologie i moderní medicíny jako takové. Intenzivní výzkum významně posunul pochopení podstaty této nemoci a odhalil intenzivní imunologické změny, k nimž dochází měsíce až roky před vypuknutím nemoci, proto jsme v posledních třech dekadách byli svědky epochálního objevu biologické léčby, která se během relativně krátké doby stala běžnou rutinní praxí. Trvale je vyvíjen tlak na časnou diagnostiku RA, která se postupně posouvá do velmi raných stadií nemoci, kdy je šance na úspěšnou léčbu nejvyšší. Díky tomu všemu ztrácí rheumatoidní artritida pomalu svůj status nebezpečného devastujícího onemocnění a prognóza rheumatoidní artritidy je v éře moderní revmatologie nesrovnatelně lepší, než tomu bylo před několika málo desítkami let. Přesto ji však musíme chápat jako závažné onemocnění, jehož léčba vyžaduje prakticky celoživotní specializovanou péči, náročnou na erudici lékaře, čas a trpělivost.

Kniha z pera jedné z neznámějších českých expertek v oboru revmatologie, MUDr. Marty Olejárové, CSc., a specialistky na problematiku preklinického stadia RA MUDr. Márie Filkové, Ph.D., se vyznačuje moderním konceptem zaměřeným na potřeby komplexní péče o toto onemocnění v běžné klinické praxi. Je určena především revmatologům, praktickým lékařům či internistům, vhodná je i pro ortopedy, lékaře rehabilitačních oborů či dermatology.

Maxdorf 2023, 304 str., edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-751-8

Cena: 795 Kč

Formát: 154 x 230 mm, pevná

Komentář k článku „Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie“ z psychologického hlediska

Komentář k článku Vnitr Lek 2022, 68(8):E12-E17 | DOI: 10.36290/vnl.2022.116

Svatava Krejčová

Oddělení Klinické psychologie, FN Motol, Praha

Člověk přicházející k lékaři pro zdravotní obtíže s sebou nese nejen informace o prožívaném diskomfortu a symptomech, ale ovlivňuje ho několik, leckdy protichůdných motivů. Už jen samotný přechod ze subjektivně prožívaného stavu zdravého člověka do role pacienta může být pro některé jedince velmi náročný. Současně i pouhé očekávání této změny působí při rozhodování o tom, zda jít, či nejít k lékaři.

Pro systematizaci těchto motivů lze využít např. biologicko-psycho-sociální model (1). Tento model je ve stručnosti založen na hypotéze, že tělo a duše/mysl/psyché jsou od sebe neoddelitelné, a proto v daný moment na jedince působí nároky a informace ze všech těchto tří dimenzí, a zároveň jedinec všechny tyto dimenze zpětně ovlivňuje svými rozhodnutími. Ovlivňuje ho tak nejen ne/přítomnost nemoci v těle, i jeho psychické nastavení (temperament, charakter, zkušenosti, copingové mechanismy), ale i jeho sociální prostředí (vztahy s partnerem, rodinou, v zaměstnání). Podíl těchto složek se liší nejen interindividuálně, ale i intraindividuálně v závislosti na konkrétním stavu/diagnóze. Medicínská diagnóza, cesta k ní i návrh léčebného plánu má dopad na všechny 3 oblasti, a naopak, všechny tyto oblasti ovlivňují to, jak pacient zprávu přijme, jak bude adherentní k léčebnému procesu a jak se celá léčba bude vyvíjet.

Obecně se u pacientů před či po kolonoskopii objevuje vyšší míra úzkostných symptomů, které prožívají jak ženy, tak i muži, a které mohou nabývat úroveň od mírné po těžkou úzkostnou symptomatiku (2, 3). Ženské pohlaví, vyšší úroveň prožívané úzkosti v běžném životě, abdominální bolest, nižší vzdělání a nižší finanční příjem jsou faktory zvyšující závažnost úzkostných symptomů (4, 5, 6, 7). Zároveň se vyšší úzkost ze situace, tedy z kolonoskopie, objevuje i u pacientů, jejichž prožívání v běžném životě nevybočuje z normy, a to bez ohledu na věk, pohlaví nebo informovanost o zákroku (8).

I u našeho kazuistického pacienta lze předpokládat výskyt těchto symptomů (v průběhu času v různé intenzitě).

Při narušeném zdraví se přirozeně mění i chování daného jedince. Důležité momenty, které hrály roli i v případě našeho pacienta, shrnuje do několika bodů Zolův model (9):

Chování člověka při narušení zdraví ovlivňuje:

- míra subjektivního znepokojení ze symptomů, které se objevily,
- povaha a kvalita těchto symptomů,
- do jaké míry tyto příznaky ohrožují vztahy pacienta s druhými lidmi, zvláště s těmi nejbližšími,
- do jaké míry zdravotní problém ovlivňuje uskutečnění plánovaných činností do budoucna (pracovní cíle, dovolená, rodičovství),
- jaké případné sociální sankce stojí v pozadí situace (zda rodina souhlasí/nesouhlasí/nutí/nenutí pacienta k léčbě, zda zaměstnavatel negativně reaguje na dlouhodobou absenci v rámci léčby).

U našeho pacienta je patrná vysoká míra znepokojení ze symptomů, které se objevily, obzvláště zesílená osobní zkušeností s nemocí v blízkém okolí (úmrtí několika přátel na diagnózu s podobnými symptomy). Současně s tlakem rodiny, která ho opakovaně vyzývala k tomu, aby vyšetření podstoupil, a s bezprostřední negativní zkušeností s dopadem nemoci na ostatní zmíněné oblasti.

Příchod nemoci do života také ve většině případů vede ke změnám v každodenních zvyklostech a stereotypech. Člověka zbavuje povinností, které měl, což může být pro část pacientů úlevou, ačkoliv pro pacienty, kteří jsou zvyklí vést aktivní život, může toto narušení plánů přinášet pocity méněcennosti a depresivní náladu (10).

V těchto situacích je velmi důležitá role lékaře a jeho komunikace s pacientem. Ve výzkumech se často objevují výsledky podporující hypotézu o tom, že by lékař měl kromě zjišťování anamnézy a údajů o symptomech naslouchat i tomu, jak pacient dané symptomy prožívá, a dát mu prostor vyjádřit i jeho obavy. Jednou z pomůcek může být např. Dotazník na představy pacientů o jejich zdravotním stavu – nemocí (Illness Perception Questionnaire, IPQ), který vede pacienta k pře-

mýšlení o výše zmíněných Zolových dimenzích. Lékař si pomocí něho může ověřit, jak pacient svému stavu rozumí a upřesnit, případně mylné představy a možné obavy (9).

Už v 60. letech 20. století vznikaly studie zaměřené na přípravu pacientů na bolestivé, nepříjemné výkony či operace. Efektivnost byla měřena pomocí délky hospitalizace, množství použitých analgetik a rychlosti rekonvalescence. Jako efektivní se ukázala prezentace videa v kombinaci s poskytováním informací o zákroku a nácvik relaxačních technik. Prezentace videa u pacientů může poprvé vyvolat vyšší míru úzkosti, při opakovaných prezentacích ale pacient získává více informací a jeho tenze se snižuje, má-li se možnost zepat (11, 12). Avšak pokud pacient informace odmítá, není efektivní mu je vnucovat. Cílem by mělo být, společně s podáním informací, navázání bezpečného vztahu lékař-pacient (3). Další strategií při přípravě pacienta na zákrok či vyšetření může být i popis modelu standardního pacienta. Lékař pacientovi popíše, jakým způsobem standardně pacient vyšetřením či operací prochází, co se s ním děje, jak po stránce lékařské, tak i z hlediska prožívání (např. upozornění na nepříjemné pocity, návaly horka/zimy, zvýšení tepu, nevolnost) (9). Ojedinelé studie také zkoumaly vliv aromaterapie na snížení úzkosti před zákrokem, ale bez výrazného efektu (13). Jako dobrá strategie pro kontrolu a ovlivnění úzkosti se podle metaanalýzy ukázalo použití hudby. Pacienti si nasadili sluchátka a pouštěli si oblíbenou hudbu během vyšetření. Ve výsledku byl signifikantní počet z nich ochoten

podstoupit proceduru znovu a reportovali pozitivní efekt hudby jako odpoutání pozornosti od vyšetření (14).

U pacientů podstupujících kolonoskopii lze očekávat zvýšenou zátež stran potenciálních změn fungování v běžném životě s ohledem na diagnózu. Důležitou roli hraje vztah mezi lékařem a pacientem, zájem lékaře o prožívání pacienta. Navázaný bezpečný vztah mezi pacientem a lékařem tvoří prostor pro poskytování detailnějších informací a popisu toho, jak běžně lidé tento zákrok prožívají. Informovanost pacienta má potenciál snížit jeho úzkost a upravit jeho očekávání. V případě těžší úzkostné symptomatiky lze uvažovat o spolupráci s psychologem.

V případě našeho pacienta by bylo možným řešením v průběhu procesu mapovat detailně jeho obavy (s ohledem na výše zmíněný Zolův model a pacientovu osobní zkušenost) a dát pacientovi možnost vyjádřit je. Doplnit tím varování a informace o možném vývoji onemocnění a účelu vyšetření. Vzhledem k bio-psycho-sociálnímu modelu může nastat situace, kdy přestože lékař pacienta vhodně informuje, dá mu prostor pro vyjádření obav, pacient vyšetření odmítne. Stejně jako uvedl náš pacient – dostal informace, které potřeboval, a rozhodl se vyšetření nepodstoupit. Pokud nemáme podezření na narušení kognitivních funkcí ve vztahu k schopnosti pacienta se autonomně a vědomě rozhodnout, je úkolem lékaře poskytnout pacientovi všechny důležité informace, zodpovědět jeho otázky, vyslechnout jeho obavy, ale finální rozhodnutí je stále v kompetenci pacienta.

LITERATURA

- Beran J. Lékařská psychologie v praxi. Grada Publishing: Praha 2010. ISBN 978-80-247-1125-6.
- Condon A, Graff L, Elliot, L., et al. Acceptance of colonoscopy requires more than test tolerance. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2008;22(1):41-47. <https://doi.org/10.1155/2008/107467>
- Morgan J, Roufeil L, Kaushik S, et al. Influence of coping style and precolonoscopy information on pain and anxiety of colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1998; 48(2):119-127. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(98\)70152-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(98)70152-X)
- Bensusan G I, Herrera Martín P, Aguado Álvarez V. Prospective study of anxiety in patients undergoing an outpatient colonoscopy. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* 2016;108(12):765-769. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4104/2015>
- Ersöz F, Toros A B, Aydoğan G, et al. Assessment of anxiety levels in patients during elective upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2010;21(1):29-33. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0044>.
- Rollbusch N, Mikocka-Walus AA, Andrews JM. The experience of anxiety in colonoscopy outpatients: A mixed-method study. *Gastroenterology Nursing*. 2014;37(2),166-175. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000037>
- Yang C, Sriranjani V, Abou-Setta A M, et al. Anxiety Associated with Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy: A Systematic Review. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113:1810-1818. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0398-8>
- Jones MP, Ebert CC, Sloan T, et al. Patient anxiety and elective gastrointestinal endoscopy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38(1):35-40. <https://doi.org/10.1097/00004836-200401000-00009>.
- Křivohlavý J. Psychologie nemoci. Grada Publishing: Praha 2002. ISBN: 8024701790.
- Zacharová E. Zdravotnická psychologie. Grada Publishing: Praha 2017. ISBN 978-80-271-0155-9
- Agre P, Kurtz R C, Krauss B J. A randomized trial using videotape to present consent information for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1994;40(3):271-276. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(94\)70054-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(94)70054-0).
- Luck A, Pearson G, Maddern G, et al. Effects of video information on precolonoscopy anxiety and knowledge: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9195):2032-2035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10495-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10495-6)
- Pei-Hsin H, Yen-Chun P, Yu-Ting L, et al. Aromatherapy for reducing colonoscopy related procedural anxiety and physiological parameters: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(102):1082-1086.
- Bechtold M L, Puli SR, Othman, et al. Effect of music on patients undergoing colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54(1):19-24. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0312-0>

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 Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.**SOLEN**
MEDICAL EDUCATION**Vydavatel:**Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359**Adresa redakce:**SOLEN, s. r. o., Lazebná 297/51, 779 00 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 Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.****Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.****Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátiť
či stylisticky upravovat.****Na otištění rukopisu není právní nárok.****Předplatné v ČR:**Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1600 Kč.Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064**Předplatné v SR:**Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2023 je 64 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk**Registrace MK ČR pod číslem E 1202****ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Léč.****Časopis je indexován v:**EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám

EKG v klinické praxi

Čestmír Číhalík, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Variabilita EKG nálezů ve vnitřním lékařství a pediatrii

Čestmír Číhalík, Eva Klášková, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty



Michaela Matoušková,
Tomáš Svoboda a kol.

SOLEN

edice MEDUCA

Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Číhalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti**.

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu získala **Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“ (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).



ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ **REDAKČNÍ PRÁCE**, PRECIZNĚ ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY (jazykové, typografické a autorské korektury)



PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ **GRAFICKÉ NÁVRHY** A SAZBU včetně zpracování obrazové dokumentace a tabulek



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH



UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY V NAŠEM E-SHOPU



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz