

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**

červenec & srpen **2019**

číslo **7-8**

Presepsin v diagnostice sepse

Stres v preventivní kardiologii

**Aortální disekce a jiné aortální syndromy
na urgentním příjmu**

Nehematogenní působení erythropoetinu

65 let ve službách interní medicíny

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



síla | prověřenost | flexibilita

TRIPLEXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin



až o
730
tablet za rok
méně

ZJEDNODUŠTE LÉČBU HYPERTENZE

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM® • **SLOŽENÍ:** Triplexam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplexam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplexam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podáványmi současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Foni kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace:** přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE:** Dialyzační pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/diagnostický angioedém. Druhy a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypertenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplexam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitrilem/valsartanem (viz body Upozornění a Interakce) • • • • •. **Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce) • • • • •.** Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz Upozornění) • • • • •. **UPOZORNĚNÍ:** **Zvláštní upozornění:** **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšené riziko hypotenze, hypokalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokády považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytopenie/anémie:** postupujte opatrně v případě kalogenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze:** pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie • • • • •. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:** přerušete léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současně užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko výskytu angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) • • • • •. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. rasekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. rasekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika • • • • •. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedním blankotřířím. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací důsledně vsadte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL-aterie:** před každou aterosklerotickou desenzibilizací vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzační pacienti:** zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje • • • • •. **Těhotenství:** nezhajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahajte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie:** ukončit léčbu. **Fotosenzitivita:** ukončit léčbu. **Renální funkce:** U některých hypertenziků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficience (v případech střední insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirkúzí s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku:** riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie); sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižšími dávkami nebo pouze jednou složkou přípravku. Hladina sodíku: kontrolovat častěji u starších a cirkulujících osob. Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: vyskytl se stupeň tohoto jevu je malý • • • • •. **Hladina draslíku:** hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. **Hypokalemie:** vysoké riziko u starších a/nebo podvýživných osob, cirkulujících pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo středním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hladina vápníku:** hyperkalemie: před vyšetřením funkce prstů jater ukončete léčbu. **Renovaskulární hypertenze:** v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Sučný kašel, Ateroskleróza:** u pacientů s ischemickou chorobou srdce nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize. Střední selhání/těžká střední insuficience:** v případě středního selhání postupujte opatrně. Těžká střední insuficience (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetes:** V případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciačními nižšími dávkami pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Cémoz:** zvýšené incidence angioedému a zjevné menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Angioedém/anestezie:** přerušete léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater:** mimá až středně závažná; postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem podíhajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová:** hyperurikémie; zvýšená tendence k zachvátí dnem. **Starší pacienti:** před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávka zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku:** Triplexam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **INTERAKCE:** • **Kontraindikace:** Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimotělní léčba • • • • •. Sakubitril/valsartan • • • • •. **Nedoporučuje se:** lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), soli draslíku, kotrimoxazolu (methoprim-sulfamethoxazol) • • • • •. dantrolen (infuze), grapefruitová šťáva. **Výžadují zvláštní opatření:** baflofen, nesteroidní antilagistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiplatekta (inzulin, perorální antiplatekta), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), rasekadotril • • • • •, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) • • • • •, léky vyvolávající Torsades de pointes • • • • •, antiferon B (v. podání), glukokortikoidy (systémové podání), tetrakosakid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, aluprinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na aluprinol), indotery (CYP3A4), inhibitory CYP3A4 (klanthromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze) • • • • •). **Výžadují určitou opatření:** antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatorika, tetrakosakid, aluprinol (současné podávání s inhibitory ACE), cyklostatik nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (třásla nebo klíčková diuretika), glyptiny (linagliptin, saxagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklostatin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus • • • • •, působení inhibitory rapamycinu (mTOR) • • • • •, cyklosporin, simvastatin. **TEHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. **FERTILITA:** Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoidů u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi vzácné:** otoky. **Časté:** závratě, bolest hlavy, parastézie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, třes, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinný spojený s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava. **Méně časté:** rinitida, znořilnost, hypersenzitivita, hypoglykémie, hyperkalemie, vzácně po přerušení léčby: hypotenze, insomnie, změny nádechu (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hyperostose, žízeň, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, poklesnutí, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekostáze, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné:** stav znatelnosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení porýsů • • • • •. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykémie, hyperkalemie, hypertenze, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů; ezofagitida, pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Frekvence neznámá:** Deplece draslíku s hypokalemíí, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), myopie, rozmazané vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužení intervalu QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu • • • • •. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** **VLASTNOSTI:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidu s diuretickými vlastnostmi. Amlodipin je inhibitor transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ:** 30 a 90 tablet. Uchovávat: nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávat. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Dříteľ rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrace číslo: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 28. 9. 2018. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.suuk.cz/suik/seznam-leciv-a-nzlh-hrazeny-z-zdrav-pojseni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel. 222 118 111, www.servier.cz pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku • • • • • všimněte si změn v informaci o léčivém přípravku Triplexam

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



Obsah | Content

editorialy | editorials

Je to seps, nebo není? A je presepsin tou správnou odpovědí? – editorial |

Sepsis or not seps? Is presepsin the answer? – editorial | M. Matějovič

468

původní práce | original contributions

U nemocných s idiopatickými střevními záněty je potřeba vitaminu D vyšší: intervenční studie | Vitamin D supplementation dose needs to be higher in patients with inflammatory bowel disease: interventional study |

V. Kojecký, J. Matouš, Z. Zádorová, M. Gřiva, B. Kianička, M. Uher

470

Pľúcna embólia: retrospektívny pohľad na známe ochorenie | Pulmonary embolism: retrospective view at known disease |

M. Belicová, M. Ochodnický, J. Sadloňová, D. Prídavková, M. Mokáš

475

Stres v preventivní kardiologii | Stress within preventive cardiology |

M. Trešlová, L. Šedová, V. Olišarová, I. Chloubová, V. Tóthová

483

Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci | Presepsin: what is important for correct interpretation |

A. Jabor, Z. Kubíček, M. Labanczová, J. Franecká

490

přehledné referáty | reviews

Presepsin v diagnostice seps | Presepsin in the diagnostics of sepsis |

M. Káňová, R. Dobiáš, K. Liszková, M. Frelich, R. Ječmínková, R. Kula

497

Aortální disekce a jiné akutní aortální syndromy na urgentním příjmu |

Aortic dissection and other acute aortic syndromes in the emergency department |

R. Volovářová, Š. Volovář, J. Lhotský, J. Baxa, M. Matějovič

506

Nehematogenní působení erythropoetinu | Non-haematogenic activity of erythropoietin |

L. Stárka, M. Dušková

515

kazuistiky | case reports

Idiopatický střevní zánět a 1. typ autoimunitní formy pankreatitidy: kazuistika |

Idiopathic inflammatory bowel disease and the first type of autoimmune form of pancreatitis: case report |

T. Kupka, I. Novotný, L. Kunovský, M. Uvířová, M. Blaho, J. Dvořáčková, P. Dítě

520

aktuality | news

Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti |

Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency | J. Slíva

524

z odborné literatury | from scholarly literature

Jiří Beneš. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Grada Publishing: Praha 2018 |

P. Ježek, O. Nyč, J. Gregorová

527

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory



Je to sepe, nebo není? A je presepsin tou správnou odpovědí? – editorial

Martin Matějovič

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Komentář k | Editorial on

Jabor A, Kubíček Z, Labanczová M et al. Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 490–496.

Káňová M, Dobiáš R, Lísková K et al. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 497–505.

Infekční nemoci jsou celosvětově hlavní příčinou morbidit a mortality. U populace pacientů starších 65 let jsou infekce častějším důvodem hospitalizace než srdeční selhání a infarkt myokardu dohromady [1]. Sepse je hlavní příčinou smrti na infekční choroby. Každoročně postihne na světě 30 miliónů pacientů, z nichž 25–30 % zemře [2]. Zásadním faktorem, který významně rozhoduje o celkovém výsledku, je včasnost jejího rozpoznání a bezodkladné zahájení odpovídající léčby. Stanovení správné diagnózy u mladého pacienta s horečnatým stavem, alterací vědomí a výsevem petechií obvykle nečiní potíže. Bohužel, u řady pacientů s mnohočetnými komorbiditami a souběžně probíhajícím jiným onemocněním není rozpoznání sepse zdaleka tak přímočaré. Více než 30 % pacientů se před rozvojem septického šoku prezentuje zcela vágními, nespecifickými symptomy, zejména extrémní svalovou slabostí, malátností, zmateností či spavostí [3]. Jeden z 8 septických pacientů přijímaných na jednotku intenzivní péče nemá projevy systémové zánětové odpovědi [4]. Naopak, 1 z 5 pacientů na urgentním příjmu, u kterého je klinické podezření na sepsi, sepsi ve skutečnosti nemá [5]. Rozlišení mezi skutečnou infekcí a sterilní systémovou zánětovou odpovědí je častou výzvou pro klinické lékaře urgentních příjmů, standardních oddělení a jednotek intenzivní péče.

Není proto překvapením, že se současný výzkum usilovně snaží objevit biomarker, který by dokázal s vysokou mírou spolehlivosti potvrdit nebo vyloučit diagnózu sepse, odlišit sterilní zánětovou odpověď od infekční, určit nezbytnou délku antimikrobiální léčby či dokonce předpovědět průběh a celkový klinický výsledek. Za posledních 10 let bylo popsáno téměř 180 různých molekul, které byly navrženy jako specifické biomarkery sepse. Jen necelých 20 % z nich dospělo do fáze klinického testování a jen výjimečně se dostaly do rutinního klinického používání. Jedním z takových, do kterého jsou vkládány naděje a kterému jsou v tomto vydání *Vnitřního lékařství* věnovány dva články [6,7], je presepsin. Presepsin, solubilní fragment CD14 (sCD14 – Cluster of Differentiation), je součást membránového glykoproteinu na monocytech a makrofázích. Ten funguje jako recep-

tor pro endotoxin a endotoxin vázající proteiny. Obecně je považován za proinflatorní molekulu, která slouží k rozpoznání patogenů a spouštění cytokinové a chemokinové odpovědi. Přesná biologická úloha však není dosud spolehlivě objasněna. Přehledný článek autorů Káňové et al čtenářům detailně přibližuje fyziologii presepsinu, diskutuje jeho diagnostický a prognostický význam, hodnotí jeho přínos ve srovnání s konvenčními biomarkery sepse (C-reaktivní protein – CRP, prokalcitonin – PCT) a neopomíjí ani jeho limitace, především u pacientů s poruchou funkce ledvin či u imunodeficientních stavů [6]. Rychlý nástup hladin presepsinu (1–3 hod od rozvoje infekce), menší ovlivnění jeho koncentrací v pooperačních stavech nebo u rozsáhlejšího tkáňového traumatu a rychlé (do 15 min) stanovení jeho koncentrace v krvi u lůžka nemocného jsou hlavními argumenty, o které autoři článku opírají své doporučení pro jeho rutinní klinické využití, včetně návrhu na kombinované použití společně s ostatními dostupnými biomarkery. Původní vědecký článek Jabora et al předkládá výsledky vyhodnocení přesnosti stanovení presepsinu, ověření jeho biologické variability u zdravých dobrovolníků a posouzení cut-off hodnot [7]. Autoři uzavírají, že analytická spolehlivost stanovení presepsinu jediným na trhu dostupným systémem je adekvátní pro klinické použití, ale varují před používáním univerzálních cut-off hodnot, podobně jako u jiných dostupných biomarkerů (CRP, PCT, IL6).

Pojďme se společně kriticky zamyslet nad obecnou otázkou hledání univerzálního biomarkeru sepse. Zde je v první řadě nutné si připomenout, že sepsa vznikla jako koncept, jakýsi umělý konstrukt pro život ohrožující stav vyvolaný odpovědí hostitele na závažnou infekci. Pod jeden pojem tak v klinické praxi zahrnujeme biologicky extrémně heterogenní interakci mezi mnoha různými predátory (patogenem), kořistí (pacientem) a zásahy lékaře. Predátoři, tj. původci infekcí, se značně liší svou schopností a mechanismy, jak aktivovat imunitní systém. Kořistí, tj. pacientem, může být dosud zcela zdravý, mladý člověk nebo naopak senior s mnoha různě závažnými komorbiditami. Naše léčebné intervence (operační trauma,

léky, imunosuprese, onkologická léčba apod) samy o sobě významně ovlivňují reakci hostitele na infekci. Míra i charakter hostitelské odpovědi, a tím i biomarkerů, jsou tak ovlivněny mnoha faktory. Dalším problémem při hledání univerzálního biomarkeru sepse je skutečnost, že neexistuje žádný pomyslný, patofyziologicky měřitelný bod zlomu, který by obrannou a reparativní odpověď organismu na infekci měnil na nekontrolovatelný, sebezničující proces, označovaný jako seps. Seps není fenoménem „vše nebo nic“. To samé proto platí i pro biomarkery, včetně presepsinu. Vysoké hodnoty biomarkerů mají jistě svou informační váhu a mohou být důležitým, často jediným varovným signálem, že pacient je více nemocný, než na první dojem klinicky vypadá. Platí však i opačný stav, při kterém má pacient v septickém šoku pouze mírně zvýšené hodnoty konvenčních biomarkerů. Je třeba mít stále na mysli, že na jednu stejnou diagnózu (v tomto případě infekce) může připadat široké rozmezí hodnot biomarkerů. Konečně odpověď organismu na jakýkoliv devastující inzult (infekční i neinfekční povahy) je nespecifická, zahrnující stovky společných mediátorů a dílčích molekul. U všech dostupných biomarkerů tak platí, že jedna hodnota může znamenat mnoho možných diagnóz. A zdá se, že ani presepsin nebude v tomto ohledu výjimečný. Recentní práce u pacientů po srdeční zástavě je názorným příkladem, že k jeho zvýšení nedochází pouze u čistě infekčních příčin imunitní odpovědi [8]. Diagnostická interpretace presepsinu (hodnoty nízké/vysoké, trend rostoucí/klesající) tak vyžaduje stejnou obezřetnost, jako je tomu u CRP i PCT. Zatím metodologicky nejvyšší analýza srovnávající diagnostickou přesnost PCT a presepsinu superioritu presepsinu v diagnostice infekce a sepse u kriticky nemocných neprokázala [9].

Z kontextu výše uvedené diskuse plyne, že hledání univerzálního biomarkeru sepse je zřejmě slepá cesta. Naštěstí vstupujeme do období, v němž pomalu opouštíme „geocentrický“ model sepse 80.–90. let minulého století, který přinesl téměř 30 let nereprodukovatelných randomizovaných kontrolovaných studií. Kombinace umělé inteligence (big data analýzy) a pokročilých omických metod nám pomalu poodhaluje cestu vpřed a ukazuje na existenci řady odlišných, ale biologických homogenních endotypů, které charakterizují reakci organismu na infekci [10,11]. Je tak pravděpodobné, že se v blízkém budoucnu posuneme od konceptu nespecifické syndromologie (např. sepse, ARDS) k mnohem přesnějším subtypům endogenní (imunitní, metabolické, hormonální) odpovědi na infekci/trauma, pro které budeme mít mnohem specifičtější biomarkery a snad i léčebné intervence, podobně jako tomu již je dnes u některých onkologických diagnóz.

V současné klinické praxi stále platí 3 základní otázky při rutinním vyhodnocení a managementu pacienta s podezřením na infekci [12]:

- má pacient infekci? (klinické projevy infekce?, předpokládaný zdroj?, laboratorní ukazatele?, mikrobiologické výsledky?)

- je infekce závažná? (aktivní posouzení akutní orgánové dysfunkce a dalších varovných známek)
- odpovídá pacient adekvátně na zavedenou léčbu?

Všechny dostupné biomarkery jsou užitečnými, ale vždy jen pomocnými vodítky při hledání odpovědi na položené otázky. Jakkoliv je presepsin zajímavým biomarkem infekce a ukazatelem závažnosti stavu, i on má zřejmě svých padesát odstínů šedi. Rigorózní vyhodnocení jeho skutečného přínosu by mělo předcházet implementaci do denní klinické praxe. Tak daleko ale zatím nejsme.

Literatura

1. Goto T, Yoshida K, Tsugawa Y et al. Infectious Disease-Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011–2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(1): 31–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13836>>.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3): 259–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>>.
3. Filbin MR, Lynch J, Gillingham TD et al. Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder. *Crit Care Med* 2018; 46(10): 1592–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003260>>.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1629–1638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>>.
5. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 2010; 50(6): 814–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/650580>>.
6. Káňová M, Dobiáš R, Lísková K et al. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 497–505.
7. Jabor A, Kubiček Z, Labanczová M et al. Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 490–496.
8. Qi Z, Zhang Q, Liu B et al. Presepsin As a Biomarker for Evaluating Prognosis and Early Innate Immune Response of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients After Return of Spontaneous Circulation. *Crit Care Med* 2019; 47(7): e538–e546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003764>>.
9. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2019; 7: 22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-019-0374-4>>.
10. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH et al. MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(10): 816–826. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30294-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30294-1)>.
11. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.5791>>.
12. Horák J, Harazim M, Karvunidis T et al. Seps – jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 568–574.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

✉ matejovic@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 10. 6. 2019

U nemocných s idiopatickými střevními záněty je potřeba vitaminu D vyšší: intervenční studie

Vladimír Kojecký¹, Jan Matouš², Zdena Zádorová³, Martin Gřiva¹, Bohuslav Kianička³, Michal Uher⁴

¹Interní klinika Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně

²II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Souhrn

Úvod: Nedostatek vitaminu D (vitD) je u osob s idiopatickými střevními záněty (IBD) častý. Doporučená denní dávka vitD činí pro běžnou populaci 600 IU/den (jednotek/den). Jaké je potřebné množství pro nemocné s IBD, není známo. Cílem práce bylo zjistit, zda dávka 2 000 IU/den vitD dostačuje k udržení setrvalé hladiny vitaminu D u osob s IBD. **Metody:** Osobám s Crohnovou chorobou (Crohn's disease – CD) a ulcerózní kolitidou (UC) bylo v průběhu zimního období podáváno perorálně 2 000 IU cholecalciferolu denně. Na začátku substituce (říjen až prosinec) a po 3 měsících byla vyšetřena hladina 25-hydroxyvitaminu D (25OHD). Sledovány byly demografické údaje, hladina Ca, P, parathormonu, užitá dávka vitD a adherence pacientů. **Výsledky:** Analyzováno bylo 108 pacientů s CD a UC (71/37), z toho 51 žen, průměrného věku $43,3 \pm 16,2$ roku. Hladina 25OHD během podávání stoupla z $60,2 \pm 26,5$ nmol/l na $68,1 \pm 27,1$ nmol/l ($p < 0,001$), při průměrné substituční dávce vitD $1\,858 \pm 464$ IU/den. Doporučené dávkování vitD dodrželo 60,2 % osob. V modelu dostačuje k udržení setrvalé hladiny dávka 1 820 IU vitD/den. Během sledování nedošlo ke změně hladin Ca, P, PTH v séru. **Závěr:** Substituční dávky vitD doporučené pro běžnou populaci nejsou pro IBD pacienty dostačující. Udržení stálé hladiny 25OHD vyžaduje dávku minimálně 2 000 IU/den, která je bezpečná. Nedostatečná adherence na suplementaci vitD je častá.

Klíčová slova: Crohnova choroba – D vitamin – suplementace – ulcerózní kolitida

Vitamin D supplementation dose needs to be higher in patients with inflammatory bowel disease: interventional study

Summary

Introduction: Vitamin D (vitD) is a substance with an immunomodulatory effect. Its insufficiency has negative impact also on inflammatory bowel disease (IBD) where it is often present. The recommended daily intake for general population is 600 IU/day (units/day). What is the necessary dose for IBD patients remains unknown. The aim of the study was to verify whether the 2,000 IU/day of vitD is sufficient for maintaining sustained levels in these patients. **Methods:** Patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) were supplemented orally with 2,000 IU of cholecalciferol daily during winter time. The level of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) was established at the beginning of substitution period (October to December) and in Month 4. Demographic data, Ca, P, parathormone levels, dose of vitD used, and patient's compliance were observed. **Results:** 108 patients with CD and UC (71/37) were analysed, out of them 51 females, average age 43.3 ± 16.2 years. The level of 25OHD increased from 60.2 ± 26.5 nmol/l to 68.1 ± 27.1 nmol/l ($p < 0.001$) during the period with the average substitution dose of vitD $1\,858 \pm 464$ IU/day. 60.2 % of subjects complied with the recommended dosing of vitD. The dose of 1,820 IU vitD/day showed to be sufficient for maintaining sustained levels in the model. No changes of Ca, P serum levels occurred during observation period. **Conclusions:** Substitution doses of vitD recommended for general population are insufficient for IBD patients. A dose of up to 2,000/day, which is safe, is necessary to maintain normal levels of 25OHD. Noncompliance with the use of vitD is high.

Key words: Crohn's disease – supplementation – ulcerative colitis – vitamin D

Úvod

D vitamín (vitD) je látkou s pleiotropním působením. Jeho vliv na metabolismus vápníku, fosforu a kostí je jen jedním ze spektra jeho účinků. VitD má imunomodulační efekt [1], mění funkce jak adaptivní, tak vrozené imunity. Nedostatek vitD je spojen s vyšším rizikem vzniku některých autoimunitních onemocnění, včetně idiopatických střevních zánětů (IBD) a negativně ovlivňuje jejich průběh. Nemocní s CD mají až 2krát vyšší riziko hospitalizace a operace pro tuto nemoc než osoby s normální hladinou vitD [2]. Nedostatek vitD je přítomen minimálně u poloviny pacientů s idiopatickými střevními záněty [3]. V zimním období tento počet dále roste. Dietní příjem vitD nestačí k uhrazení denní potřeby organismu. Udržení hladiny vyžaduje doplňkové podávání vitamínu. Dávka vitD, doporučená pro běžnou populaci, se pohybuje mezi 600–800 IU/den [4]. Jaké množství potřebují osoby s idiopatickými střevními záněty, není známo.

Soubor pacientů a metodika

Prospektivní, odslepená, multicentrická, intervenční studie. Zařazeni byli pacienti s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, ve věku 18–70 let, schopní spolupráce, sledovaní na Interní klinice Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a na II. interní klinice 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha v době od října roku 2016 do března roku 2017. Údaje byly zaznamenávány anonymně. Účastníci podepsali informovaný souhlas s účastí. Práce byla schválena etickou komisí Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín.

Vylučující kritéria

Funkčně významné jaterní a renální onemocnění, cholestatická onemocnění a malabsorpční stavy. Stavy po resekčních výkonech na tenkém a tlustém střevě (mimo ileocekální resekce). Léčba kalcitriolem, analogy vitamínu D, hyperparatyreóza (PTH > 8 pmol/l), hyperkalcemie (celkový Ca > 2,65 mmol/l), maligní onemocnění, těhotenství, sarkoidóza, vysoce aktivní střevní zánět nebo riziko vysoké aktivity, návštěvy solária, pobyt v tropech v době sledování. Hladina 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) > 120 nmol/l.

Plán vyšetření

Hodnocení probíhalo v době od října do března, kdy je minimalizována endogenní produkce vitD slunečním zářením. Odstup mezi jednotlivými vyšetřeními hladin 25OHD byl 12–16 týdnů. Při první návštěvě byly zaznamenány základní demografické údaje, váha, údaje o střevním zánětu a ev. kortikoterapii. Dále byla vyšetřena hladina sérového vápníku (Ca), fosfatemie (P), parathormonu (PTH), alkalické fosfatázy (ALP), 25OHD a C-reaktivního proteinu (CRP). Při kontrolním vyšetření byla zjištěna hmotnost, vyšetřena hladina Ca (celkový, ionizovaný), P, PTH, 25OHD. Pacienti byli dotázáni na dávku a frekvenci užívání vitD.

Dávkování vitamínu D

Podávali jsme perorálně cholekalciferol (Vigantol gtt. sol., Merck). Na základě předchozí práce [5] jsme použili

denní dávku 2 000 IU vitD (tj. 2krát týdně 14 kapek). Za adherentní jsme považovali osoby, které dodržely dávkování v rozmezí $\pm 10\%$ doporučené dávky.

Vyšetření hladiny 25OHD

Hladiny sérového 25OHD ($25\text{OHD}_2 + 25\text{OHD}_3$) byly stanovovány na jednotlivých pracovištích pomocí imunochemiluminiscenční metody Abbott Architect nebo Advia Centaur XP, Siemens Healthcare Diagnostics. Jde o odlišné metodiky. Výsledky mezilaboratorního porovnání ukazují přijatelnou shodu výsledků [6]. Data lze použít pro společnou analýzu.

Statistická analýza

Kvantitativní proměnné byly analyzovány pomocí párového T-testu (Wilcoxonova testu) nebo nepárového T-testu (Mannova Whitneyova testu), dle normality dat. K analýze kategoriálních proměnných byl použit Fisherův exaktní test. Faktory spojené s vyšší/níží účinností léčiva (resp. faktory, které mají vliv na změnu hladiny vitamínu D) byly identifikovány pomocí jednorozměrného a vícerozměrného lineárního regresního modelu. Faktory s koeficientem determinace > 5 % byly použity k vytvoření regresní rovnice pro určení potřebné dávky vitD. Statisticky významné jsou hodnoty $p \leq 0,05$.

Výsledky

Zařazeno bylo 114 osob. Během sledování jsme vyřadili 5 osob pro nedodržení termínu kontroly, neužívání vitD a 1 osobu pro nekompletní údaje. Hyperparatyreóza (PTH > 8 pmol/l) při screeningu zjištěna nebyla. Analyzována byla data od 108 pacientů. Základní demografické

Tab. 1. Základní demografické ukazatele a laboratorní parametry

	celkem	
	(n = 108)	p-hodnota
pohlaví – žena	51 (47,2 %)	NS
věk (roky)	43,3 (16,2)	
BMI (kg/m ²)	25,4 (5,0)	
Crohnova choroba	71 (65,7 %)	< 0,001
ulcerózní kolitida	37 (34,3 %)	
trvání zánětu (roky)	8,0 (6,3)	
CRP (mg/l)	5,9 (6,4)	
ALP (μkat/l)	1,3 (0,38)	
Ca (mmol/l)	2,35 (0,10)	
P (mmol/l)	1,05 (0,22)	
PTH (pmol/l)	3,7 (1,7)	
resekce terminálního ilea	21 (19,4 %)	

hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) nebo absolutní (relativní četnost)

BMI – Body Mass Index CRP – C-Reaktivní Protein ALP – Alkalická Fosfatáza Ca – kalcemie P – fosfatemie PTH – parathormon

údaje a laboratorní parametry jsou uvedeny v tab. 1. Hladiny Ca, P, PTH byly normální, jak na začátku, tak na konci sledování.

Průměrná substituční dávka vitD v celém souboru činila $1\,858 \pm 464$ IU/den. Doporučenou dávku vitD dodrželo 65 (60,2 %) osob. Adherentní osoby užívaly více vitD než nonadherentní ($1\,996 \pm 68$ IU/den vs $1\,654 \pm 776$ IU/den, $p = 0,006$). Průměrná hladina 25OHD během substituce stoupla ve skupině adherentních i u nonadherentních ($p < 0,035$), tab. 2. Obě dávky dostačují pro udržení stále hladiny 25OHD.

Samotná hladina 25OHD dostatečně nevypovídá o vlivu substituce na prevalenci jednotlivých stupňů nedostatku vitD. Proto bylo analyzováno i zastoupení osob kategorizovaných dle tíže nedostatku vitD (norma, insuficience, deficit). Na konci období klesl počet osob v deficitu (25OHD < 50 nmol/l) ve skupině adherentních (32,3 % vs 14,1 %; $p = 0,02$). Počty osob s normální hladinou (25OHD > 75 nmol/l) nebo insuficiencí (50–75 nmol/l) se v průběhu substituce v žádné ze skupin nezměnily (graf).

Za pomoci regresní analýzy byly hodnoceny asociace mezi absolutní změnou hladiny 25OHD a vybranými proměnnými. Přesnost stanovení 25OHD je asi ± 4 nmol/l. Změny v tomto rozmezí jsme proto považovali za nulové.

Z analýzy byly dodatečně vyřazeny 4 údaje pro odlehle hodnoty.

Nalezli jsme inverzní asociaci mezi dobou trvání zánětu, hmotností a změnou hladiny 25OHD, dále kladnou asociaci hladiny 25OHD s věkem ($p < 0,014$). Síla těchto vztahů je nízká.

Pro vytvoření regresní rovnice byla proto použita jen iniciační hladina 25OHD ($r^2 = 0,25$) a dávka vitD ($r^2 = 0,07$). Výsledná rovnice pro výpočet dávky vitD potřebné pro udržení stálé hladiny 25OHD pak zní: dávka vitD = $(0,53 \times \text{iniciační 25OHD} - 15) / 0,014$. Pro normální hladinu (75 nmol/l 25OHD) činí vypočítaná dávka 1 820 IU/den.

Diskuse

Z naší práce vyplývá, že pro udržení stacionární hladiny 25OHD, by měly osoby s idiopatickými střevními záněty užívat 2 000 IU vitD za den.

Potřeba vitD organismem je hrazena jednak endogenní tvorbou, vyvolanou slunečním UVB zářením, jednak přívodem stravou. Navzdory všeobecnému přesvědčení o nutriční kompletnosti moderního jídelníčku je dietní příjem vitD v Evropě velmi nízký. Z epidemiologických průzkumů vyplývá, že evropská populace získává ze stravy kolem 190 IU vitD denně. Nejméně to je ve Španělsku (asi

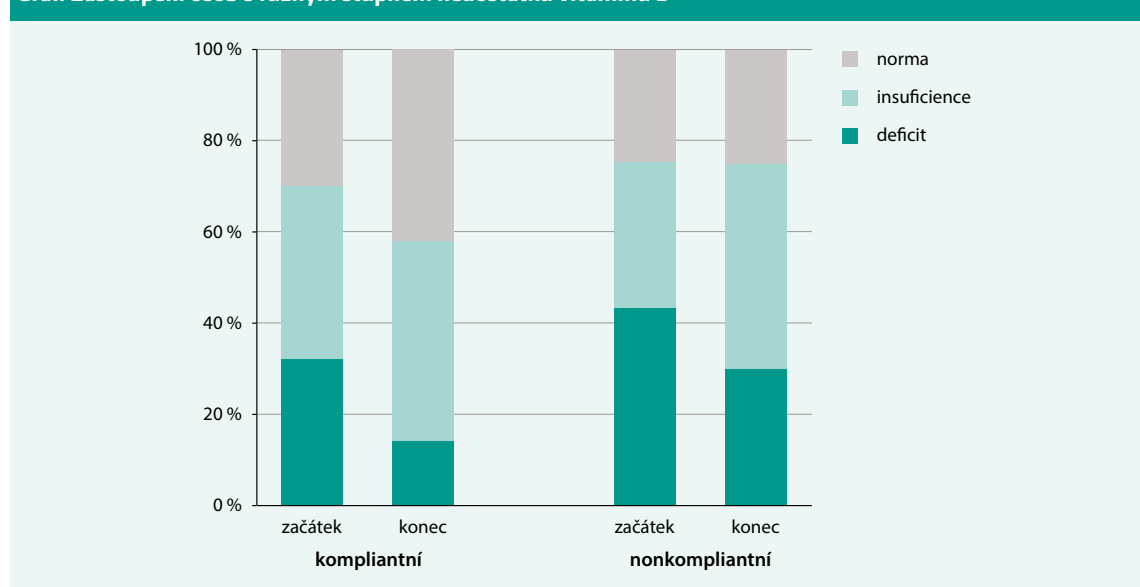
Tab. 2. Hladiny 25OHD na začátku a konci substituce

	N	hladina 25OHD začátek (nmol/l)	hladina 25OHD kontrola (nmol/l)	p-hodnota
všichni	108	$60,2 \pm 26,5$	$68,1 \pm 27,1$	0,005*
kompliantní	65	$61,7 \pm 27,1$	$71,8 \pm 28,4$	0,004*
nonkompliantní	43	$58,0 \pm 25,8$	$62,7 \pm 24,4$	0,035*

*významné ($p \leq 0,05$)

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) 25OHD – 25-hydroxy vitamin D

Graf. Zastoupení osob s různým stupněm nedostatku vitaminu D



40 IU), nejvíce v Norsku (až 480 IU/den) [7]. Státním zdravotním ústavem bylo zjištěno, že denní příjem dospělé české populace činí v průměru 3,6 µg vitD denně (asi 144 IU). S takto nízkým příjmem koreluje vysoká frekvence hypovitaminózy D v populaci [8].

Dominantním zdrojem vitD je sluneční záření. Při jeho nedostatku nejsme schopni, bez přídatku vitD, pokrýt denní spotřebu organismu. EFSA (European Food Safety Authority) i americký IOM (Institute of Medicine) doporučují pro obecnou populaci příjem 600 IU vitD za den [4,9].

Pro osoby s idiopatickými střevními záněty, léčenými systémovými kortikoidy, je doporučena dávka vyšší (800–1000 IU) [10]. Pro ostatní nemocné stanovisko chybí. Dávka 600 IU/den je v posledních letech zpochybňována jako nízká [11,12]. Námi zjištěná hodnota je minimálně dvojnásobkem uváděných množství.

Randomizované studie, věnující se potřebě vitD u IBD pacientů v období bez endogenní tvorby vitD, neexistují. Naš výsledek můžeme porovnávat pouze nepřímo, např. s prací Hlavatého et al [13]. Autoři studovali vliv substituce vitD na kvalitu života nemocných s IBD. Při dávce 800 IU/den (400–1 000 IU) hladina 25OHD během sledování klesla. Tato dávka tedy nebyla dostatečná.

Nemocní s IBD se od zdravé populace liší právě přítomností střevního zánětu. S ním souvisí některé specifické příčiny nedostatku vitD, jako je „protein losing enteropatie“, bakteriální přerůstání, zvýšená spotřeba aktivním zánětem, malabsorpce při postižení tenkého střeva [13]. Pokud tomu tak je, nedostatek vitD bychom měli častěji nacházet především u osob s Crohnovou chorobou a po resekcích tenkého střeva. V multifaktoriální analýze jsme však asociaci mezi změnou hladiny 25OHD a typem střevního zánětu nebo resekci terminálního ilea nenalezli. V práci Leichtmanna [14] byla porucha resorpce přímo úměrná délce resekovaného střeva. Resekční výkony do 100 cm tenkého střeva, což je více, než se u ileocekálních resekci provádí, na vstřebávání vitD vliv neměly.

Spojitost s aktivitou zánětu jsme také neprokázali. Jako ukazatel aktivního zánětu byla v naší práci použita hladina CRP. Výsledek může být zkreslen faktem, že jde, zvláště v případech ulcerózní kolitidy, o ukazatel málo citlivý [15]. Zato jsme našli inverzní asociaci s délkou trvání zánětu. U dlouhodobé nemoci se může, v důsledku morfologických změn střeva (stenózy, píštěle, bakteriální přerůstání), resorpce vitD zhoršovat. Menší může být i endogenní tvorba vitD při omezené expozici slunci dané fyzickým omezením při nemoci. Váha toho faktoru, tak jako věku, je však nízká.

Mnohem větší vliv na změnu hladiny měla iniciální hladina 25OHD. Čím je úvodní hladina nižší, tím je její vzestup vyšší. Stejnou závislost popsala řada dalších autorů [16]. Byla pozorována i při sledování vlivu opalování na hladinu 25OHD. Nebude proto souviset se střevní resorcí. Spekuluje se o příčinách metabolických. Hladinu vitD ovlivňuje řada dalších faktorů, které jsme nesledovali (slunění, odlišný příjem vitD potravou, kouření, genové polymorfizmy měnící rychlost metabolismu vitD).

Podle naší rovnice je potřeba asi 1 800 IU/den, aby byla udržena koncentrace 75 nmol/l 25OHD, odpovídající spodní hranici normy. Pokud bychom za cílovou hladinu použili hranici deficitu (50 nmol/l), pak je potřebná dávka 800 IU/den. Tato hodnota je blízká stávajícím doporučením. Příčinou odlišnosti našeho výsledku patrně nebudou specifika související se střevním zánětem, ale samotná závislost na iniciální hladině 25OHD. Doporučení IOM i EFSA vychází z referenční hladiny 50 nmol/l. Naše kalkulace naopak vychází z předpokládané normy 75 nmol/l.

Jaká je optimální hladina 25OHD pro pacienty s IBD, není známo. Spekuluje se, že hladina by měla převyšovat 75, případně 100 nmol/l [17]. Substituční dávka by pak byla ještě vyšší.

Jedním z důvodů poddávkování vitD jsou obavy z jeho toxicity. Během sledování jsme neznamenali změnu hladiny Ca, která je jednou ze známek předávkování vitD. Dávku 2 000 IU cholekalCIFerolu za den proto považujeme za bezpečnou.

Metodickým handicapem práce je fakt, že dávka vitD nebyla objektivizována.

Vitamin D byl podáván 2krát týdně a denní dávka byla interpolována výpočtem z celkové dávky týdně. Podávání denně nebo 1krát týdně se na hladinách 25OH nejeví [18]. Tento přepočít je proto možný.

Závěr

Pro osoby s idiopatickými střevními záněty je pro udržení normální hladiny v zimním období potřebný denní příjem 2 000 IU cholekalCIFerolu. Jde o trojnásobek množství doporučeného pro populaci. Toto dávkování je bezpečné. Při substituci vitD je třeba počítat s nonadherencí pacientů.

Literatura

1. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(17): 4934–4947. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4934>>.
2. Ashwin N, Ananthakrishnan AN, Cagan A et al. Normalization of Plasma 25-hydroxy Vitamin D is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9): 1921–1927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182902ad9>>.
3. Miznerova E, Hlavaty T, Koller T et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114(8): 439–445.
4. [EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)]. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; 10(7): 2813. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>>.
5. Kojecký V, Matous J, Zadorova Z et al. Vitamin D substitution dose in IBD patients: Higher than recommended? *J Crohns Colitis* 2018; 12(Suppl 1): S401.
6. Freeman J, Wilson K, Spears E et al. Performance evaluation of four 25-hydroxyvitamin D assays to measure 25-hydroxyvitamin D2. *Clin Biochem* 2015; 48(16–17):1097–1104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.021>>.
7. Gose M, Krems C, Heuer T et al. Trends in food consumption and nutrient intake in Germany between 2006 and 2012: results of the German National Nutrition Monitoring (NEMONIT). *Br J Nutr* 2016; 115(8): 1498–5077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0007114516000544>>.

8. Blahoš J, Vyskočil V. Kalcium, vitamin D a zdraví. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 691–695.
9. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. [Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium]. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US): Washington (DC) 2011. ISBN 978-0-309-16394-1. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>>.
10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2011; 11(6): 649–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>>.
11. Singh G, Bonham AJ. A predictive equation to guide vitamin D replacement dose in patients. *J Am Board Fam Med* 2014; 27(4): 495–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2014.04.130306>>.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3908.
13. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T et al. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15787–15796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15787>>.
14. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(3): 548–552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/54.3.548>>.
15. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAl. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 162–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.545>>.
16. Mazahery H, von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients* 2015; 7(7): 5111–5142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7075111>>.
17. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc* 2015; 74(1): 56–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0029665114001591>>.
18. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3430–3435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0241>>.

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

✉ kojecky@bnzlin.cz

Interní oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně
www.kntb.cz

Doručeno do redakce 21. 9. 2018

Přijato po recenzi 3. 12. 2018

Plúcna embólia: retrospektívny pohľad na známe ochorenie

Margita Belicová, Milan Ochodnický, Jurina Sadloňová, Dana Prídavková, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Akútna plúcna embólia spravidla vyvolaná tromboembolizmom je napriek technickému pokroku v diagnostike ako i rozšíreniu profylaktických a terapeutických možností stále závažným medicínskym problémom. **Cieľ práce:** Zhodnotiť charakteristiku, výskyt, diagnostiku, liečbu a úmrtnosť pacientov s plúcnou embóliou, ktorí boli hospitalizovaní na I. internej klinike JLF UK a UN v Martine v rokoch 1996–2017. **Metodika:** Autori predkladajú retrospektívnu analýzu 699 (359 mužov) pacientov s plúcnou embóliou. Plúcna embólia bola potvrdená klasickou plúcnou angiografiou, perfúznou scintigrafiou pľúc alebo CT angiografiou pľúc. Údaje o pacientoch boli zbierané priebežne a sú archivované na pracovisku autorov. **Výsledky:** Pacienti s plúcnou embóliou tvorili 1,01 % všetkých hospitalizovaných pacientov, ich priemerný vek bol 60,2. Priemerný vek mužov oproti ženám bol nižší (56,6 vs 65,9). 14,88 % pacientov bolo diagnostikovaných ako plúcna embólia s vysokým, 40,77 % so stredným a 44,34 % s nízkym rizikom. Zdroj plúcnej embólie bol zistený u 46,35 % a rizikové faktory u 52,79 % pacientov. Trombolytická liečba bola podaná u 23,18 % zo všetkých pacientov s plúcnou embóliou, intrakraniálne krvácanie sa vyskytlo u 0,28 % z nich. Počas hospitalizácie exitovalo 7,58 % zo všetkých pacientov s plúcnou embóliou. **Záver:** Autori zistili narastajúci výskyt pacientov s plúcnou embóliou, od roku 2005 narastajúci výskyt pacientov s neprovokovanou plúcnou embóliou. Priemerný vek pacientov s neprovokovanou oproti provokovanej plúcnej embólii bol nižší u mužov (53,5 vs 60,9) aj u žien (56 vs 67,7). U pacientov s neprovokovanou oproti pacientom s provokovanou plúcnou embóliou bolo hospitalizovaných pre akútny koronárny syndróm 5,03 % vs 2,91 % pacientov a pre hypoxickú cievnu mozgovú príhodu 7,16 % vs 5,61 % pacientov do 1. roka po plúcnej embólii.

Kľúčové slová: hlboká žilová trombóza – plúcna embólia – rizikové faktory žilového tromboembolizmu

Pulmonary embolism: retrospective view at known disease

Summary

Introduction: Acute pulmonary embolism, usually caused by thromboembolism is still a serious medical problem in spite of technical progress in diagnostics, as well as the enhancements in prophylactic and therapeutic options. **Aim:** The evaluation of characteristic, incidence, diagnostic, treatment and mortality rate of patients with pulmonary embolism hospitalized at the 1st Internal Clinic, University Hospital in Martin, within the years 1996–2017. **Methods:** The authors offer retrospective analysis of 699 (359 men) patients with pulmonary embolism. Diagnosis was confirmed by angiography, perfusion scan or computed tomography. The data of patients were collected continuously and they are archived at the workplace of the authors. **Results:** Patients with explicitly confirmed pulmonary embolism created 1.01 % of all hospitalized patients with average age 60.2. The average age of men was lower compared to women (56.6 vs 65.9). As high-risk pulmonary embolism presented 14.88 %, intermediate-risk 40.77 % and low-risk 44.34 % patients with pulmonary embolism. The source of pulmonary embolism was detected in 46.35 % and risk factors were detected in 52.79 % patients with pulmonary embolism. With thrombolytic therapy were treated 23.18 % of all patient with pulmonary embolism and intracranial bleeding occurred in 0.28 % of them. Early mortality rate was 7.58 % of all patients with pulmonary embolism. **Conclusion:** The authors detected increasing occurrence of patients with pulmonary embolism and from 2005 increasing occurrence of non-provoked pulmonary embolism. An average age in the patients with non-provoked pulmonary embolism compared to patients with provoked pulmonary was lower in men (53.5 vs 60.9) as well in women (56 vs 67.7). Patients with non-provoked pulmonary embolism compared to patients with provoked pulmonary were more frequent hospitalized because acute coronary syndrome (5.03 % vs 2.91 %) as well ischemic stroke (7.16 % vs 5.61 %) within one year after pulmonary embolism.

Key words: deep vein thrombosis – pulmonary embolism – risk factors of venous thrombosis

Úvod

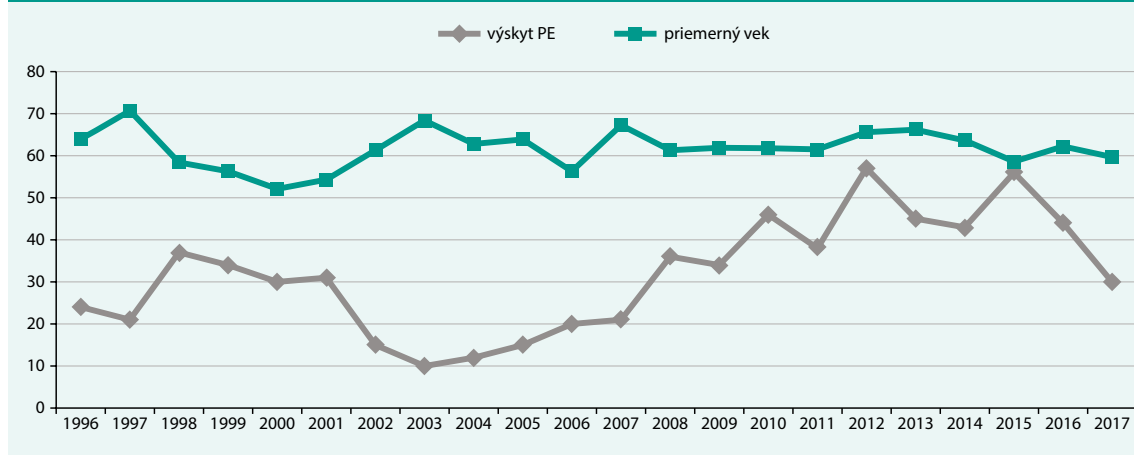
Plúcna embólia (PE) spôsobená obštrukciou pľúcnych artérií tromboembolmi je pomerne časté ochorenie, no napriek dosiahnutým pokrokom je naďalej ťažko diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením pre jej nešpecifické symptómy, znaky a asociované rizikové faktory [1]. Nerozpoznanie PE ako aj jej stanovenie u pacientov, ktorí ju v skutočnosti nemajú, má závažné dôsledky. Zdá sa, že najviac úmrtí (viac ako 90 %) nastáva u neliečených pacientov, často z príčiny nepoznania správnej diagnózy, u správne liečených pacientov úmrtnosť klesá pod 10 %. Na druhej strane stanovenie PE u pacientov, ktorí ju v skutočnosti nemajú, má za následok zbytočné vyšetrenia a neopodstatnenú liečbu, ktorá sa navyše spája s potenciálnym rizikom komplikácií [2]. Ide o 3. najčastejšie kardiovaskulárne ochorenie a jednu z hlavných príčin morta-

lity, morbidity a príčin hospitalizácií v Európe [3], čo bolo dôvodom pre retrospektívnu analýzu pacientov s PE, ktorí boli v ostatných 22 rokoch hospitalizovaní na našom pracovisku.

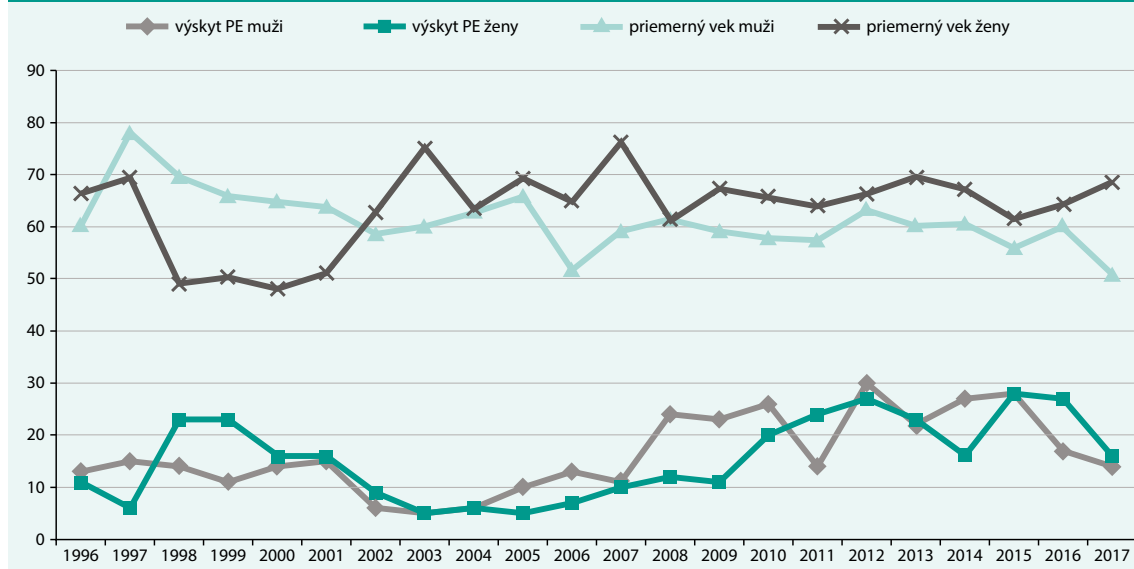
Súbor pacientov a metodika

V období od 1. januára 1996 do 31. decembra 2017 bolo na I. internej klinike JLF UK a UN v Martine hospitalizovaných celkovo 69 059 pacientov, z toho 699 (359 mužov) s PE. U 653 pacientov bola PE hlavná diagnóza pri prijatí a u 46 išlo o komplikáciu počas hospitalizácie pre inú vstupnú diagnózu. Zo súboru boli vylúčení zomrelí pacienti s klinickým podozrením na PE, u ktorých táto diagnóza za života nebola jednoznačne potvrdená a neboli pitvaní. U všetkých pacientov bol vyšetrený D-dimér, do roku 2004 semikvantitatívne a nasledujúce roky kvan-

Graf 1. Výskyt plúcnej embólie v jednotlivých rokoch a priemerný vek pacientov



Graf 2. Výskyt plúcnej embólie u mužov a žien v jednotlivých rokoch a ich priemerný vek



titatívne, za cut-off hodnotu do roku 2014 bola pokladaná hodnota 0,5 mg/l, v nasledujúcich rokoch bola táto hodnota korigovaná na vek pacienta. Do roku 2008 bolo transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca doplnené v deň prijatia u všetkých šokových pacientov ako aj u hemodynamicky stabilných pacientov, u ktorých sa zvažovala trombolytická liečba (TLL) a u všetkých pacientov po podaní TLL za 24 hod. U hemodynamicky stabilných pacientov od začiatku liečených antikoagulačnou liečbou bolo TTE vyšetrenie srdca doplnené počas hospitalizácie pred demitáciou. Od roku 2008 je TTE vyšetrenie srdca využívané v stratifikácii pacientov s PE vždy podľa ostatných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS). Na potvrdenie hlbkej žilovej trombózy (HŽT) mali pacienti doplnenú duplexnú ultrasonografiu (USG) dolných končatín. Od roku 1996 do roku 2004 sme na diagnostiku PE používali perfúziu scintigrafiu pľúc alebo klasickú pľúcnu angiografiu. Od roku 2005 sme klasickú pľúcnu angiografiu nahradili CT angiografiou pľúc. Pacienti s PE po potvrdení diagnózy boli liečení od začiatku antikoagulačnou liečbou, alebo TLL a následne antikoagulačnou liečbou. Ako TLL sme použili alteplázu (rtPA, rekombinovaný tkanivový aktivátor plazminogénu) alebo streptokinázu, po ktorej nasledovalo podávanie nefrakcionovaného heparínu intravenózne s prechodom na liečbu antagonistami vitamínu K. Z antikoagulačnej liečby sa k nefrakcionovanému heparínu podávanému intravenózne rokmi postupne pridávali heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) a fondaparinux podávané subkutánne a od roku 2015 nové priame perorálne antikoagulanciá (NOAK). Údaje o pacientoch boli zbierané priebežne a sú archivované na našom pracovisku.

Výsledky

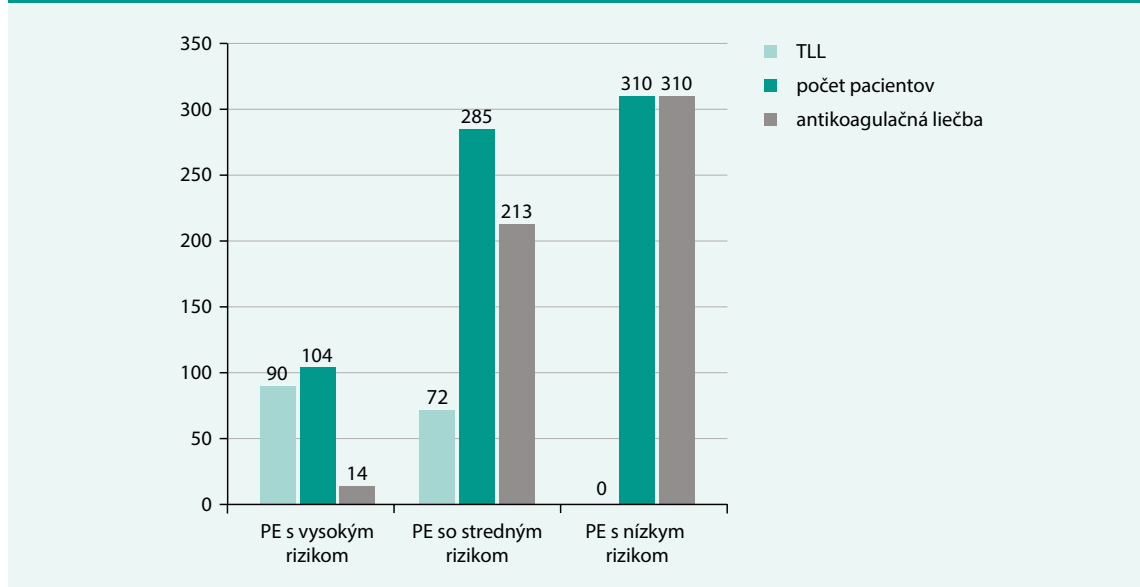
V uvedenom časovom období tvorili pacienti s PE 1,01 % všetkých hospitalizovaných pacientov na našom pracovisku. Priemerný vek všetkých pacientov s PE bol 60,2 (SD 16,4) rokov, priemerný vek mužov bol 56,6 (SD 14,4) rokov a žien 65,9 (SD 17,17) rokov. **Graf 1** znázorňuje výskyt pacientov s PE v jednotlivých rokoch a ich priemerný vek. **Graf 2** znázorňuje výskyt mužov a žien s PE a ich priemerný vek v jednotlivých rokoch.

Z dominujúcich symptómov pri prijatí bola u 392 (56,08 %) pacientov prítomná dýchavica, bolesti na hrudníku u 161 (23,03 %), synkopa u 74 (10,58 %), hemoptýza u 39 (5,58 %) a kašeľ u 33 (4,72 %) pacientov. Pri rizikovej stratifikácii pacientov s PE sme na našom pracovisku vždy brali do úvahy ostatné odporúčania EKS, podľa ktorých 104 (14,88 %) pacientov bolo diagnostikovaných ako pľúcna embólia s vysokým rizikom (do roku 2008 ako masívna PE), 285 (40,77 %) so stredným rizikom (do roku 2008 ako submasívna PE) a 310 (44,34 %) s nízkym rizikom (do roku 2008 ako malá PE).

Zdroj PE nebol zistený u 375 (53,65 %) pacientov, u zvyšných pacientov bola HŽT na dolných končatinách zistená u 313 (44,77 %) pacientov, trombóza na horných končatinách u 6 (0,86 %) a trombus v pravom srdci u 5 (0,72 %) pacientov.

Graf 3 znázorňuje liečbu pacientov s PE. TLL bola podaná u celkove 162 (23,18 %) pacientov, z toho u 90 zo 104 (88,46 %) pacientov s PE a vysokým rizikom a u 72 z 285 (25,2 %) pacientov s PE a stredným rizikom, po ktorej nasledovalo podávanie nefrakcionovaného heparínu intravenózne. Samotnou antikoagulačnou liečbou bolo liečených celkove 537 (76,82 %) pacientov. Komplikácie TLL sa vyskytli u 9 pacientov (1,43 %), z toho intra-

Graf 3. Liečba pľúcnej embólie podľa rizikovej stratifikácie



TLL – trombolytická liečba

kraniaálne krvácanie u 2 pacientov (0,28 %), z toho 1 pacient na následky krvácania exitoval, ďalej krvácanie zo žalúdka u 2 pacientov a relatívne časté boli podkožné hematómy, ale len v 5 prípadoch vyžadovali substitúciu krvi. Počas antikoagulačnej liečby sa intrakraniálne krvácanie nevyskytlo, väčšie krvácavé komplikácie sa vyskytli u 5 pacientov (0,71 %), z toho krvácanie zo žalúdka u 1 pacienta a podkožné hematómy vyžadujúce transfúziu krvi u 4 pacientov.

Rizikové faktory (RF) žilového tromboembolizmu boli zistené u 369 (52,79 %) pacientov. K silným RF sme zaradili 69 (19 %) pacientov po fixácii predkolenia pre úraz alebo ortopedickú operáciu a 23 (6 %) pacientov po brušnej operácii, k stredne závažným RF 37 (10 %) pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním NYHA III–IV, 6 (2 %) pacientov na dlhodobej kortikoterapii pre systémové choroby spojiva, 3 (1 %) pacientov s nefrotickým syndrómom, 52 (14 %) žien, ktoré užívali kombinované kontraceptíva, 5 (1 %) gravidných žien, 66 (18 %) pacientov so známou malignitou, a 31 (8 %) pacientov so známym vrodeným trombofilným stavom, k malým RF sme zaradili 28 (8 %) pacientov vo veku nad 65 rokov, u ktorých neboli prítomné iné RF a 49 (13 %) pacientov, ktorí boli dlhodobe imobilizovaní. Prehľad rizikových faktorov je znázornený na [grafe 4](#). Z maligných ochorení sa najčastejšie vyskytoval kolorektálny karcinóm u 15 (6 žien) pacientov a karcinóm prsníka u 12 žien, ďalej nasledovali maligné nádory obličiek u 9 (5 žien) pacientov, karcinóm žalúdka u 5 (1 žena) pacientov, karcinóm močového mechúra u 4 (1 žena) pacientov, karcinóm pľúc 3 (1 žena) pacientov, maligný lymfóm u 3 mužov, plazmocytóm 2 (1 žena) pacientov, karcinóm žľazníka u 2 žien, karcinóm prostaty u 6 mužov a karcinóm ovárií u 5 žien. Ako vrodený trombofilný stav bol faktor V Leiden známy u 15 pacientov, protrombín G20210A (mutácia faktora II) u 3 pacientov, deficit proteínu C alebo S u 4 pacientov, hyperhomocysteinémia u 3 pacientov a syndróm lepivých doštičiek u 6 pacientov, z toho v 2 prípadoch bol izolovaný a v 4 prípadoch bol v kombinácii, a to 2-krát s fak-

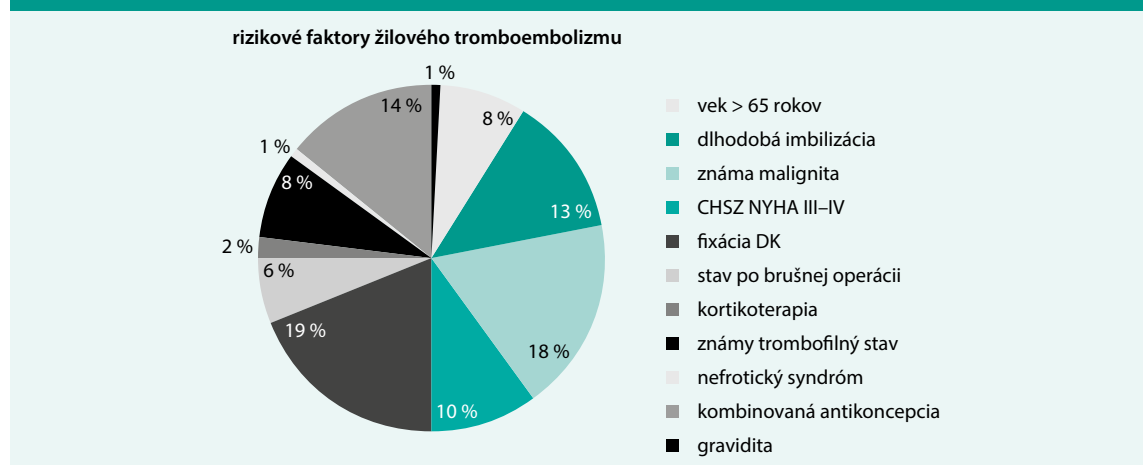
torom V Leiden, 1-krát s protrombínom G20210A a 1-krát s deficitom proteínu C a S. Zvyšných 330 (47,21 %) pacientov nemalo v čase stanovenia diagnózy PE zistený žiadny z uvedených rizikových faktorov, a boli to pacienti mladší ako 65 rokov, išlo o neprovokovanú (idiopatickú) PE.

Graf 5 znázorňuje výskyt provokovanej PE (PPE), PE s prítomným minimálne jedným rizikovým faktorom a neprovokovanej PE (NPE) v jednotlivých rokoch. Priemerný vek pacientov s NPE bol u mužov 53,5 a u žien 56 rokov. Priemerný vek pacientov s PPE bol u mužov 60,9 a u žien 67,7 rokov. Z celkového počtu pacientov s PPE bola diagnóza stanovená pri 1. vyšetrení u 349 (92,33 %) z nich. Na druhej strane z celkového počtu pacientov s NPE bola diagnóza stanovená pri 1. vyšetrení u 263 (81,93 %) z nich. Zo symptómov u pacientov s PPE dominovala dýchavica, bola prítomná u 269 (71,16 %) pacientov, nasledovala bolesť na hrudníku u 45 (11,9 %), ďalej synkopa u 35 (9,26 %), hemoptýza u 20 (5,29 %) a kašeľ u 9 (2,38 %) pacientov. U pacientov s NPE dominovala bolesť na hrudníku, ktorá bola prítomná u 126 (39,25 %) pacientov, nasledovala dýchavica u 95 (29,6 %), synkopa u 42 (13,08 %), kašeľ u 37 (11,53 %) a hemoptýza u 21 (6,54 %) pacientov.

V súbore pacientov s kvantitatívnym stanovením D-diméru (ELISA) boli jeho priemerné hodnoty u všetkých pacientov s PE 7,45 mg/l, z toho u mužov 9,73 mg/l a u žien 6,01 mg/l, jeho negatívna prediktívna hodnota bola v našom súbore 100 %. Keď sme vylúčili pacientov s dokázanou ischemickou chorobou srdca a po prekonej hypoxickej cievnej mozgovej príhode (CMP) v čase PE, tak u pacientov s PPE bolo do 1 roka po PE hospitalizovaných 11 z 378 (2,91 %) pacientov pre akútny koronárny syndróm a 19 z 378 (5,03 %) pre hypoxickú CMP. U pacientov s NPE bolo do 1 roka po PE hospitalizovaných 18 z 321 (5,61 %) pre akútny koronárny syndróm a 23 z 321 (7,16 %) pre hypoxickú CMP.

U 39 (5,58 %) pacientov, z toho u 23 mužov a 16 žien, bola počas hospitalizácie zistená nová malignita. Nová malignita v nasledujúcich 12 mesiacoch bola zistená

Graf 4. Rizikové faktory žilového tromboembolizmu



CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie DK – dolné končatiny

u ďalších 21 (3,01 %) z nich. U 12 (1,72 %) pacientov v tomto časovom období bola diagnostikovaná chronická tromboembolická plúcna hypertenzia (CTEPH).

Počas hospitalizácie exitovalo 53 (7,58 %) pacientov.

Diskusia

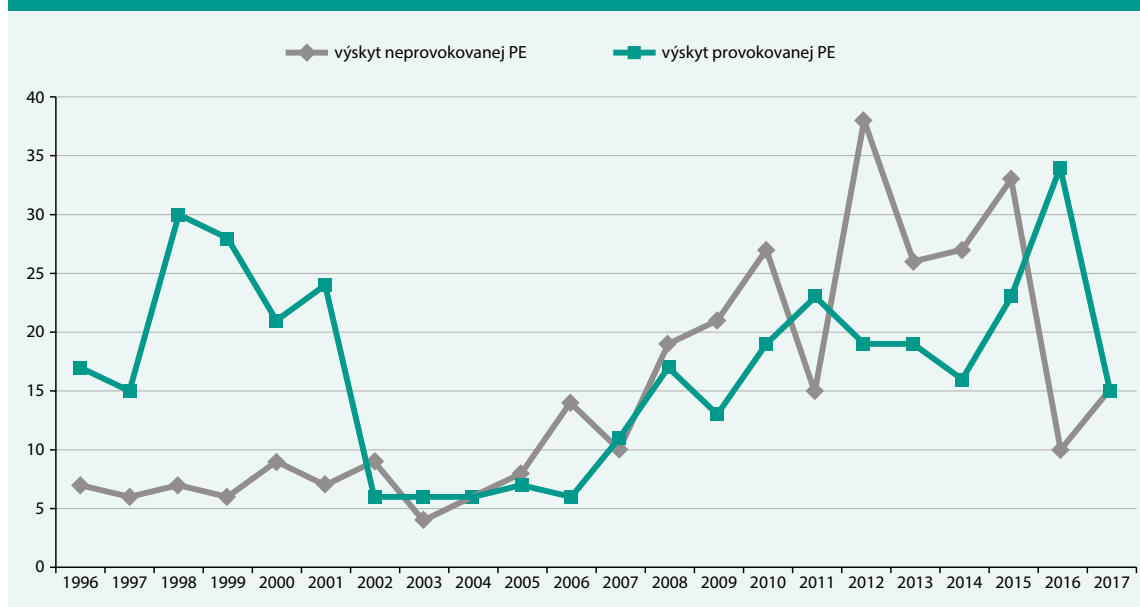
Klinický obraz PE sa líši v závislosti od stupňa obštrukcie pľúcneho riečiska a kardiopulmonálnej rezervy pacientov v závislosti od pridružených ochorení, hlavne srdca a pľúc. Závažnosť potom kolíše od asymptomatických stavov po emergentné stavy s kardiogénnym šokom a náhlu srdcovú smrť [4]. Dáta o výskyte PE sú nepresné, pretože je to ochorenie, ktoré je často zdrojom diagnostických omylov. Podľa údajov Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2014 je jej ročný výskyt 100–200 prípadov na 100 000 obyvateľov v bežnej populácii, prenesené na Slovensko predstavuje 5 000–10 000 prípadov ročne a tvorí 5–12 % všetkých úmrtí na interných oddeleniach [5]. Predpokladá sa však, že jej výskyt bude vyšší, pretože až v 40–50 % je HŽT komplikovaná asymptomatickou PE a štúdie z autopsií odhalili klinicky potvrdenú PE pred smrťou len u 35–40 % pacientov [6]. Napriek nepresným údajom o výskyte žilového tromboembolizmu sa predpokladá zdvojnásobenie jeho výskytu do roku 2050 [7]. Ako vidieť z grafu 1, výskyt PE na našom pracovisku postupne narastá a priemerný vek všetkých pacientov s PE v jednotlivých rokoch bol približne vo vekovej skupine 60–70 rokov, čo odpovedá aj klinickým údajom [6]. Z grafu 2 vidieť, že narastá výskyt PE u mužov aj žien a priemerný vek mužov oproti ženám bol v posledných rokoch nižší.

PE má variabilný klinický obraz, najčastejšie sa prezentuje ako náhle vzniknutá alebo akútne zhoršená kľudová dýchavica, ďalej bolesti na hrudníku, ktoré môžu pripo-

mínať akútny koronárny syndróm alebo majú pleurálny charakter. Menej častými symptómami sú kašeľ, synkopa a hemoptýza [8]. U našich pacientov v úvode hospitalizácie dominovala dýchavica alebo bolesti na hrudníku, ale relatívne častým symptómom bola synkopa, ktorá bola prítomná u 74 (10,58 %) pacientov s PE, z toho u 3 pacientov s PE a nízkym rizikom a u 16 pacientov s PE a vysokým rizikom, ale až u 55 pacientov s PE a stredným rizikom. Práve synkopa môže byť prvým prejavom PE a mnohokrát aj jediným, a preto by sa malo myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky jej príčiny aj na PE [9]. K úmrtiam v dôsledku PE dochádza najčastejšie v prvých 48 hod, preto je nutná iniciálna riziková stratifikácia pacientov, ktorá má potom vplyv na terapeutický postup [4], to znamená vyčleniť pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní, sú šokoví alebo hypotenzní, od hemodynamicky stabilných pacientov [1,10].

Už podľa odporúčení EKS z roku 2008 sa v klinickej praxi neodporúča používať termíny masívna, submasívna a malá PE hlavne preto, že pri popise CT angiografie pľúc sa často používa termín masívna PE, čo nemusí vždy korelovať s jej klinickou závažnosťou a pri prenesení termínu na hemodynamicky stabilných pacientov to môže byť závažnou chybou [2]. Aktuálne používaná terminológia je založená na riziku včasnej mortality spojenej s PE, na PE s vysokým rizikom a bez vysokého rizika. PE bez vysokého rizika na základe kombinácie biomarkerov myokardiálneho poškodenia alebo prítomnosti dysfunkcie pravej komory srdca potom možno rozdeliť na PE so stredným a nízkym rizikom. Podľa ostatných odporúčení EKS súčasťou základnej rizikovej stratifikácie je prognostický model PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) alebo jeho zjednodušená varianta sPESI (simplified PESI), podľa ktorého PE so stredným rizikom možno

Graf 5. Výskyt provokovanej a neprovokovanej plúcnej embólie v jednotlivých rokoch



rozdeliť na PE so stredným vysokým a stredným nízkym rizikom [11]. PESI skóre na našom pracovisku používame posledné 4 roky a u pacientov s PE a stredným vysokým rizikom v úvode vždy preferujeme liečbu nefrakcionovaným heparínom podávaným intravenózne pred LMWH a ich hemodynamický stav počas liečby je sledovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Na odhalenie HŽT sa posledné roky využíva USG vyšetrenie žilového systému, ktoré vytesnilo v minulosti používanú flebografiu. USG vyšetrenie u pacientov s PE odhalí HŽT na dolných končatinách u 30–50 % [12], čo odpovedá aj údajom z nášho súboru, kedy HŽT na dolných končatinách bola odhalená u 44,77 % pacientov. Trombóza žíl na horných končatinách sa vyskytuje asi u 4 % pacientov [13], a u 1–7 % z nich sa diagnostikuje trombofília [14]. Nález trombu v pravostranných dutinách srdca pri TTE vyšetrení srdca u pacientov s PE nie je zriedkavý. Prevalencia trombov v pravom srdci u neselektovaných pacientov s PE je < 4 %, na druhej strane u hemodynamicky nestabilných pacientov s PE 7–18 % [15,16], v našom súbore bol trombus zistený u 0,72 % pacientov a až na 1 z nich, išlo o hemodynamicky stabilných pacientov.

Hlavným pilierom liečby PE je snaha o odstránenie obštrukcie v pľúcnom cievnom riečisku. Okamžitá primárna reperfúzna liečba systémovou trombolýzou je indikovaná u pacientov s PE a vysokým rizikom, teda u pacientov šokových a hypotenzných [11]. Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia PEITHO (The Pulmonary Embolism International Thrombolysis Study) porovnávala tenekteplázu + heparín vs placebo + heparín u pacientov s PE a vyšším stredným rizikom: trombolýza síce zabránila u týchto pacientov obehovej dekompenzácií, ale viedla k zásadne väčšiemu počtu krvácajúcich komplikácií, hlavne intrakraniálnych [17]. Na základe týchto výsledkov okamžitá primárna reperfúzna liečba systémovou trombolýzou naďalej nie je indikovaná u pacientov s PE a stredným vyšším rizikom, títo pacienti by v úvode mali byť liečení intravenózne podávaným heparínom a monitorovaní nasledujúcich 48–72 hod a záchranná systémová trombolýza je u nich indikovaná pri prejavoch hemodynamickej nestability [10,18]. Na našom pracovisku bola systémová trombolýza podaná u 88,46 % pacientov s PE a vysokým rizikom, a až u 11,54 % z nich bola táto liečba absolútne kontraindikovaná pre vysoké riziko krvácania. Práve u týchto pacientov sa v liečbe javia byť nádejné katérové techniky, lokálne podávaná trombolýza v redukovanej dávke pod sonografickou kontrolou, ktorá môže byť kombinovaná s katérovou fragmentáciou trombu alebo embolektómiou [10,19] ako alternatíva k chirurgickej embolektómii, ktorá je viazaná na kardiochirurgické pracoviská.

U pacientov s PE sa obvykle podarí identifikovať prítomnosť jedného alebo viacerých rizikových faktorov žilového tromboembolizmu. V našom súbore pacientov sa nepodarilo identifikovať rizikové faktory až u 47,21 % pacientov. Podľa registra ICOPER proporčné zastúpenie pacientov s NPE bolo asi 20 % [8], podľa údajov EKS z roku 2008 to bolo 30 % [2], z ďalších údajov z registrov

sa výskyt NPE udáva až 50 % [20]. Tehotenstvo a šetonedlie sú silné rizikové faktory, pričom in vitro fertilizácia toto riziko ešte zvyšuje [21], ale u všetkých našich žien išlo o spontánne tehotenstvo.

V rokoch 1996–2001 (graf 5) na našom pracovisku bol evidentne vyšší výskyt pacientov s PPE, v rokoch 2002–2004 bolo zastúpenie pacientov s PPE a NPE približne vyrovnané, od roku 2005 narastá výskyt pacientov s PE a zároveň narastá aj výskyt pacientov s NPE. NPE sa v porovnaní s PPE považuje za prognosticky závažnejšiu formu s vyšším rizikom nielen recidív, ale aj vyústenia do CTEPH a znamená aj potrebu dlhodobej antikoagulačnej liečby [11]. Žilová trombóza a ateroskleróza s jej trombotickými komplikáciami sa doteraz uvádzajú ako rozdielne kardiovaskulárne ochorenia s rozdielnymi príčinami, ale nedávne epidemiologické štúdie naznačili medzi nimi asociáciu [22].

Už Sorensen et al odhalili na veľkom súbore pacientov s PE a HŽT v porovnaní s kontrolným súborom, že pacienti s PE a HŽT mali podstatne vyššie riziko pre infarkt myokardu a hypoxickú CMP v prvom roku po príhode a toto riziko pretrvávalo v miernejšom stupni aj nasledujúcich 20 rokov [23]. Predpokladá sa, že trombus v pľúcnom riečisku spúšťa nielen koagulačnú kaskádu, ale aj systémovú zápalovú reakciu, ktorá má vplyv nielen na hemodynamickú stabilitu pacienta s PE, ale aj na periférne artérie [24]. Systémová zápalová reakcia pravdepodobne predstavuje základný etiopatogenetický mechanizmus v procese aterosklerózy ako aj žilového tromboembolizmu, s rozdielnymi rizikovými faktormi, ktoré spúšťajú formáciu trombu v žilách a artériách. Niektoré rizikové faktory, ako sú vek, metabolický syndróm, hypercholesterolémia a trombofília, sa prekrývajú [25,26].

Prenesené do klinickej praxe, pacienti s NPE alebo žilovou trombózou by mohli byť vyšetrení na asymptomatickú aterosklerózu (koronárne artérie, karotídy, artérie dolných končatín) a v prípade jej odhalenia by sa malo zamerať nielen na prevenciu žilovej, ale aj artériovej trombózy [22,27]. Na identifikáciu postavenia systémovej zápalovej reakcie na priebeh PE a možnosti jej ovplyvnenia liečbou budú potrebné ďalšie štúdie [25]. U našich pacientov s NPE oproti pacientom s PPE sme zistili vyšší výskyt hospitalizácií pre akútny koronárny syndróm (5,61 vs 2,91) ako aj hypoxickú CMP (7,16 vs 5,03) do 1 roka po PE.

Nedávno publikované randomizované štúdie odhalili nižší výskyt skrytej malignity u pacientov s 1. epizódou žilového tromboembolizmu oproti starším údajom (4 % vs 10 %), a do dnes nie je jednoznačný konsenzus o tom, či robiť skrining na skrytú malignitu u všetkých pacientov s NPE [28]. Aj autori ostatných odporúčení EKS [11] sa prikláňajú k názoru, že vyšetrenia zamerané na pátranie po skrytej malignite by sa mali posudzovať individuálne u každého pacienta. U našich pacientov v čase PE bola čerstvo diagnostikovaná malignita u 5,58 % pacientov a nová malignita v nasledujúcich 12 mesiacoch u ďalších 3,01 % z nich.

Vrodený trombofílny stav (trombofília) je definovaný ako geneticky podmienený sklon k trombóze. V našej

nemocnici je od roku 2006 Národné centrum hemostázy a trombózy so sídlom na Klinike hematológie a transfuziológie, ktoré zabezpečuje zdravotnú starostlivosť osobám predovšetkým s vrodenými a tiež so získanými trombofilnými stavmi s celoslovenskou pôsobnosťou a spravuje Národný register trombofilných stavov. Podľa posledných údajov z Registra u pacientov so žilovým tromboembolizmom (teda HŽT a/alebo PE) je výskyt najčastejších trombofilných stavov na Slovensku v porovnaní so západnou Európou nasledovný: faktor V Leiden (29,1 % vs 15–20 %), mutácia protrombínu G20210A (7,5 % vs 5–6 %), zvýšená hladina F VIII (18,1 vs 10–15 %), hyperhomocysteinémia (6,9 vs 10–25 %), defekt proteínu C (2,2 vs 3–5 %), defekt proteínu S (2,6 vs 1–5 %) a defekt antitrombínu (1,8 vs 1–2 %) [29]. V čase stanovenia PE bol u 6 pacientov známy syndróm lepivých doštičiek ako vrodená trombofília. Toho času nie sú známe údaje o výskyte syndrómu lepivých doštičiek pre celú populáciu, rovnako ako ani u pacientov so žilovým tromboembolizmom, navyše absencia univerzálneho molekulového defektu, neúplný dôkaz o dedičnosti, a skutočnosť, že doštičková agregácia môže byť zvýšená aj pri určitých chronických ochoreniach (napr. aj pri ateroskleróze a u diabetikov) viedli k tomu, že významná časť odborníkov zostáva kritická k prijatiu syndrómu lepivých doštičiek ako skutočnej klinickej jednotky [30]. Výskyt vrodenej trombofílie u našich pacientov v čase stanovenia PE bol len 8 %, čo možno vysvetliť tým, že išlo o pacientov s PE, boli vynechaní pacienti s HŽT bez PE, ktorí sú súčasťou ŽTE. Na druhej strane u každého pacienta s recidívou NPE bol doporučený skrining na vrodený trombofilný stav za 6 mesiacov po príhode. U koľkých z týchto pacientov bol odhalený vrodený trombofilný stav nám chýbajú spätné údaje, títo pacienti sú dispenzarizovaní v Národnom centre hemostázy a trombózy. Na trombofilný stav treba myslieť pri výskyte PE vo veku do 45 rokov, NPE alebo HŽT, pri atypickej lokalizácii žilovej trombózy, recidivujúcich príhodách ŽTE a pri pozitívnej rodinnej anamnéze v zmysle ŽTE. Keďže neexistuje jediný globálny skriningový test na trombofiliu a defekty hemostázy môžu byť kombinované, je vždy potrebné realizovať celý panel vyšetrení, čo je časovo a finančne náročné. Navyše sa môžeme stretnúť s falošne pozitívnymi výsledkami pri nesprávne realizovaných odberoch a nakoniec ide spravidla o identickú liečbu epizód PE bez ohľadu na jej príčinu, preto by tieto vyšetrenia mali byť zvažované individuálne [29].

Vzťah medzi žilovým tromboembolizmom a neskorším vývojom CTEPH podporujú aj nedávne údaje z medzinárodných registrov, že až 80 % pacientov má v anamnéze PE alebo HŽT [31]. V našom súbore pacientov v tomto časovom období bola CTEPH zistená u 1,72 % pacientov. Mortalita na PE napriek intenzívnym preventívnym opatreniam a modernej liečbe celosvetovo neklesá, dokonca dnešná doba prináša so sebou viaceré nové rizikové faktory žilového tromboembolizmu. Mortalita neliečenej PE je > 30 %, včasnou diagnózou a adekvátnou liečbou

klesá < 10 % [6], v našom súbore pacientov počas hospitalizácie exitovalo 7,58 % pacientov. Viac ako 10 % pacientov s PE zomiera náhle a 2 z 3 pacientov do 2 hod od začiatku ťažkostí [6]. Práve preto by diagnostika PE mala byť rýchla so zahájením adekvátnej liečby. Multidisciplinárny tím odborníkov zložený z kardiológov, intervenčných rádiológov, lekárov intenzívnych jednotiek, kardiochirurgov a hematológov je relatívne nový koncept na zahraničných pracoviskách od roku 2013 zameraný na diagnostiku a liečbu PE. Veľký význam má hlavne u pacientov s PE a vysokým rizikom, pretože každé oddialenie liečby je u týchto pacientov vysokým rizikom [32].

Záver

Narastajúci výskyt pacientov s PE sa dá vysvetliť na jednej strane zlepšujúcou sa úrovňou jej diagnostiky, na druhej strane starnutím populácie a vyššou frekvenciou rizikových faktorov. Ide o častú a nebezpečnú, potenciálne fatálnu diagnózu, ktorá trvale predstavuje vysoko aktuálny medicínsky problém. Navyše klinický obraz PE je veľmi variabilný, od obrazu smrteľne chorého pacienta až k pacientovi, ktorý nemá takmer žiadne ťažkosti, dokonca môže prebehnúť asymptomaticky. Stanovenie diagnózy je neraz náročné, preto býva často pri prvom vyšetrení prehliadnutá alebo nesprávne diagnostikovaná hlavne u polymorbidných pacientov s preexistujúcim kardiopulmonálnym ochorením, ale aj u pacientov bez prítomnosti rizikových faktorov. Na našom pracovisku sme v sledovanom období zaznamenali nárast pacientov s PE, od roku 2005 nárast pacientov s NPE, ktorých priemerný vek oproti pacientom s PPE bol nižší a u ktorých bola diagnóza pri prvom vyšetrení častejšie prehliadnutá, čomu mohla prispieť nielen neprítomnosť rizikových faktorov žilového tromboembolizmu, ale aj to, že dominujúcim symptómom u väčšiny týchto pacientov nebola dýchavica, ale bolesť na hrudníku.

Literatúra

1. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines of the American College of Physicians Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2015; 163(9): 701–711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-1772>>.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2276–2315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>>.
3. Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2015; 57(4): e275–e296. Dostupné z WWW: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865015000600>>. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.05.009>>.
4. Vavera Z. Plícné embolie ve světle nových doporučení. *Interv Akut Kardiol* 2015; 14(2): 77–83.
5. Šimková I, Jurkovičová O, Gašpar O. Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment akútnej plúcnej embólie (2014). *Cardiology Lett* 2015; 24(6): 417–424.

6. Bělohlávek J, Dietrich V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18(2): 129–138.
7. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86(2): 217–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21917>>.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162): 1386–1389. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07534-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07534-5)>.
9. Costantino G, Ruwald MH, Quinn J et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *JAMA Intern med* 2018; 178(3): 356–362. <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8175>>.
10. Konstantinides SV, Barco S, Lankei M et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(8): 976–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061>>.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–3080. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>>.
12. Righini M, Le Gal G, Aujesky D et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1343–1352. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60594-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60594-2)>.
13. Belicová M, Kňazeje M, Lojdlóva M et al. Plúcna embolia, zdlhavá diagnóza u mladého muža. *Vnitř Lék* 2004; 50(10): 793–798.
14. Chlumský J. Tromboza horní končetiny u nemocné s deficitem proteinu C. *Vnitř Lék* 2001; 47(2): 115–116.
15. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26(11): 1108–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi130>>.
16. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2245–2251. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00479-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00479-0)>.
17. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. [PEITHO Investigators]. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1402–1411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>>.
18. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(12): 1536–1544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.039>>.
19. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care* 2018; 6:16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-018-0286-8>>.
20. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117(1): 19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018>>.
21. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346: e8632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8632>>.
22. Andrei MC, Andercou A. Is there a Link Between Atherothrombosis and Deep Venous Thrombosis? *Maedica (Buchar)* 2014; 9(1): 94–97.
23. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370(9601): 1773–1779. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61745-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61745-0)>.
24. Borohovitz A, Weinberg MD, Weinberg I. Pulmonary embolism: Care standards in 2018. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 60(6): 613–621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2017.12.005>>.
25. Poredoš H. Interrelationship between venous and arterial thrombosis. *Int Angiol* 2017; 36(4): 295–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03820-2>>.
26. Franchini M, Mannucci PM. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. *Eur J Intern Med* 2012; 23(4): 333–337. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.02.008>>.
27. Jezovnik MK, Poredoš P, Lusa L. Idiopathic venous thrombosis is associated with preclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(3): 304–311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.3079>>.
28. Khan F, Vaillancourt C, Carrier M. Should we screen extensively for cancer after unprovoked venous thrombosis? *BMJ* 2017; 356:j1081. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.j1081>>.
29. Plameňová I, Bartošová L, Chudej J et al. Národný register trombofiliínych stavov v Slovenskej republike. *Vask med* 2011; 3(2): I-V.
30. Šaško J, Dobrotová M, Ivanková J et al. Syndróm lepiých doštičiek – súčasný stav a perspektívy. *Interv Akut Kardiol* 2017; 16(2): 56–60.
31. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemostat* 2013; 110(1): 83–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH13-02-0097>>.
32. Root CW, Dudzinski DM, Zakhary B et al. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc* 2018; 11: 187–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/JMDH.S151196>>.

doc. MUDr. Margita Belicová, PhD.

✉ mbelicova@hotmail.com

I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika
www.unm.sk

Doručeno do redakcie 19. 7. 2018

Přijato po recenzii 11. 12. 2018

Stres v preventivní kardiologii

Marie Trešlová, Lenka Šedová, Věra Olišarová, Ivana Chloubová, Valérie Tóthová

Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

Souhrn

Úvod: Psychická, fyzická i sociální zátěž a tlak současné doby ovlivňují výskyt kardiovaskulárních chorob (KVO). Studie naznačují, že určité psychosociální faktory signifikantně zvyšují riziko KVO. Není jim však věnována potřebná pozornost. Cílem výzkumného šetření bylo zjistit, jak lidé hodnotí vlastní psychické zdraví, jak vnímají vliv stresu na KVO, jak s nimi lékaři a všeobecné sestry v oblasti stresu pracují a jak je jejich činnost efektivní. **Soubor a metodika:** Ke sběru dat byl využit nestandardizovaný dotazník, který byl veden řízeným rozhovorem face-to-face. Analýza byla provedena programem SASD 1.4 s tříděním 1. a 2. stupně. Aplikován byl χ^2 -test dobré shody. Byl proveden výpočet testu nezávislosti na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$, $\alpha = 0,001$. Oslovili jsme 2 306 náhodně vybraných osob kvótním výběrem. Zúčastnit se šetření odmítlo 314 osob (13,6 %). Soubor tedy tvořilo 1 992 osob (86,4 %) ve věku od 40 do 80 a více let, z toho 937 (47 %) mužů a 1 055 (53 %) žen. Byl sledován vztah vybraných sociometrických parametrů. **Výsledky:** Osoby ve věku 40 let a více hodnotí svůj psychický stav jako dobrý (85 %) na škále 6–10 (1 nejhorší, 10 nejlepší psychický stav). S rostoucím věkem je psychický stav ve významně větší míře hodnocen jako horší ($p < 0,001$). Psychický stav hodnotí hůře než tělesný stav hodnotami 9 a 10. Z celkového počtu oslovených osob 87,9 % souhlasí s tím, že stres ovlivňuje vznik KVO. K tomuto názoru se přiklání lidé z nižších věkových skupin (40–59 let), $p < 0,05$. Ženy s tímto názorem významně souhlasí ($p < 0,05$), naopak občané s nejnižším vzděláním nevědí, zda má stres vliv na vznik KVO ($p < 0,05$). Za hlavní faktory ovlivňující vznik KVO považují lidé ve věku 40 a více let jednoznačně stres. V rámci edukace lékaři hovoří s oslovenými osobami častěji (49,7 %) než všeobecné sestry (34,3 %). Výsledky však potvrzují, že při preventivní činnosti poskytované osobám ve věku od 40 let výše je věnováno více pozornosti determinantám zdravé výživy a pohybu, nikoli stresu a kouření. Pouze pětina (21,8 %) lékařů motivuje osoby v oblasti stresu. Sestry tak činí ve 12,6 %. Téměř polovina sester k těmto změnám nemotivuje nikdy. Většina oslovených (87,8 %) ohodnotila podané informace týkající se omezení stresu za užitečné, výjimku tvoří osoby s nejnižším vzděláním ($p < 0,001$). **Závěr:** Oslovení lidé si uvědomují vliv stresu na vznik a průběh KVO, který považují za nejpodstatnější ovlivnitelné rizikové faktory. Lékaři a sestry by při poskytování edukačních intervencí neměli preferovat ani ženy ani muže, ale zaměřit se na více na osoby s nižším vzděláním, na problematiku stresu a motivovat je ke změně ve prospěch prevence KVO. Oblast sociometrických vztahů, přestože v mnoha případech byla statisticky významná, by bylo vhodné podrobit hlubšímu zkoumání.

Klíčová slova: edukace – kardiovaskulární onemocnění – prevence – psychické zdraví – stres

Stress within preventive cardiology

Summary

Introduction: The mental, physical and social stress and pressure of present day influences the incidence of cardiovascular diseases (CVD). Studies suggest that some psycho-social factors significantly increase the risk of CVD. But they are not paid the necessary attention. The goal of the study consisted in ascertaining how citizens assess their own mental health, how they perceive the influence of stress on CVD, how physicians and nurses work with them in the area of stress and how efficient their activity is. **Research set and methods:** The data were collected via a non-standardized questionnaire leaded with face-to-face controlled interviews face-to-face. The analysis was carried out by the SASD 1.4 program with 1st degree and 2nd degree sorting. The goodness-of-fit χ^2 was applied. The independence test at the level of significance $\alpha = 0.05$, $\alpha = 0.01$, $\alpha = 0.001$ was calculated. We approached 2 306 randomly chosen citizens by quota selection. 314 citizens (13.6 %) refused the participation. The set consisted of 1 992 citizens (86.4 %) aged from 40 to 80 and more years, including 937 (47 %) men and 1055 (53 %) women. The relation of selected sociometric parameters was observed. **Results:** The citizens aged 40 and more years assess their mental status as good (85 %), at the scale from 6 to 10, (1 the worst, 10 the best mental status). With increasing age, the mental status is assessed as worse at a significantly higher degree ($p < 0.001$). The mental status is assessed worse as the physical condition, with values 9 and 10. Out of the total number of the citizens approached, 87.9 % agree that stress influences the origination of CVD. Citizens from lower age groups (40–59 years) tend to think it ($p < 0.05$). Women significantly agree with that opinion ($p < 0.05$). On the contrary, citizens with the lowest

education do not know whether stress has impact on the origination of CVD ($p < 0.05$). The citizens aged 40 years and more see the main factors influencing the origination of CVD unambiguously in stress. Within education, physicians talk more often to the approached citizens (49.7 %) than general nurses do (34.3 %). However, the results confirm that during preventive activities provided to citizens aged 40 years and more, greater attention is paid to the determinants of healthy nutrition and exercise than to stress and smoking. Only 1/5 (21.8 %) of physicians motivate the citizens in the area of stress. Nurses do it in 12.6 % of cases. Almost 1/2 of nurses never motivate to related changes. The most citizens approached (87.8 %) considered the information concerning stress reduction useful; citizens with the lowest education constitute an exception ($p < 0.001$). **Conclusion:** The citizens approached are aware of the influence of stress on origination and development of CVD, considering it, the most essential influenceable risk factors. Physicians and nurses should not prefer women or men when providing the educational interventions; they should focus more on persons with lower education, on the issues of stress and smoking, and motivate them to changes in order to prevent CVD. The area of sociometric relations, although statistically significant in many cases, should be subject to more in-depth research.

Key words: cardiovascular disease – education – mental health – prevention – stress

Úvod

Etiologií, významně ovlivňující kardiovaskulární onemocnění (KVO) z oblasti ovlivnitelných faktorů, je životní styl člověka resp. soubor faktorů tvořící tento styl [1]. Pod vlivem negativních dopadů moderní společnosti na životní prostředí se dostává do popředí snaha žít zdravě [2]. Lidé se snaží o změnu životního rytmu, pohybového režimu, duševní aktivity, výživy a o zvládnutí náročných životních situací [3]. Jedná se o zásah do determinant zdraví, a to kouření, spánku a odpočinku, výživy, pohybu a s tím spojeného snižování nadváhy a v neposlední řadě stresu [1,4]. Přibývá psychických poruch, jako jsou úzkostné stavy a deprese [2]. Podle Rosolové [2] těmto psychosociálním faktorům v rámci zdravého životního stylu však není věnována potřebná pozornost. Proto dále zdůrazňuje, že dle výzkumných studií určité psychosociální faktory signifikantně zvyšují riziko kardiovaskulárních chorob. Jak uvádí Marmot a Wilkinson [5], zhoršené sociální podmínky mohou vést k pocitům úzkosti, nízkého sebevědomí nebo k sociální izolaci a následně mohou negativně ovlivnit fyzické a psychické zdraví jednotlivce. Negativní emoce (např. depresivita, nepřátelství) vedou ke zvýšení rizika vzniku kardiovaskulární příhody či mohou zhoršovat prognózu průběhu kardiovaskulárního onemocnění [2]. Naopak Albert et al [6] zmiňují, že v důsledku vyššího vzdělání a zlepšení ekonomické situace může dojít ke snížení rizik spojených s kardiovaskulárními příhodami. Zároveň upozorňují na aspekty spojené se sociální stratifikací.

Výše uvedené stavy a situace člověk prožívá jako stresující a prožívané emoce jako stres. Stres (angl. stress = napětí, namáhání, tlak) je funkční stav živého organismu, kdy je tento organismus vystaven mimořádným podmínkám (stresorům), a jeho následné obranné reakci. Ty mají za cíl zachování homeostázy a zabránit poškození nebo smrti organismu [7]. Stres je provázen řadou patofyziologických procesů, při kterých se aktivuje sympatický nervový systém [8]. Během tohoto procesu se do krevního oběhu uvolňuje adrenalin a kortizol, zvyšuje se krevní tlak, zrychluje dýchání, potní žlázy zvyšují se-

kreci s dopadem na změny kardiovaskulárního systému [2,8].

Prevence KVO v oblasti ovlivnitelných rizikových faktorů významně ovlivňuje nejen jejich výskyt [9], ale také kvalitu života lidí [10] tím, že se snaží předejít časným aterosklerotickým změnám [2]. V preventivní kardiologii se však, jak zmiňuje Rosolová [2], stále nedoceňuje diagnostika lehčích psychických poruch a typů osobnosti. Tyto poruchy nejen narušují kvalitu života jejich nositelů, ale také zvyšují riziko KVO i riziko celkové nemoci a úmrtnosti. Evropská kardiologická společnost řadí k riziku KVO kromě jiných úzkostné prožívání, nízký socioekonomický status i společenskou izolaci a stres v pracovním a rodinném životě i hostilitu (nepřátelské postoje) [2]. Souvislost determinanty stresu a KVO byla jednou ze součástí výzkumného projektu Intervenční postupy v kardioprevenci, mimo jiné zaměřeného na možnost zkvalitnění preventivních intervencí při poskytování péče v kardiologii lékaři a všeobecnými sestrami.

Tento příspěvek si klade za cíl poukázat na to, jak občané ve věku 40+ hodnotí vlastní psychické zdraví a zda vnímají stres jako faktor, který může ovlivnit KVO. Dále bylo zjišťováno, zda s nimi o prevenci stresu lékaři a sestry hovoří.

Soubor a metodika

Za účelem popsání subjektivně vnímaného psychického zdraví občanů ČR ve věku 40+ a popsání současného stavu prevence stresu očima cílové skupiny bylo využito dílčích dat získaných dotazníkovým šetřením. Toto šetření bylo součástí řešení grantového projektu zaměřeného na role sestry v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Ke sběru dat bylo využito nestandardizovaného dotazníku, který byl konstruován s cílem zhodnotit edukaci poskytovanou lékaři a všeobecnými sestrami v prevenci KVO z pohledu občanů. Tento dotazník obsahoval 62 uzavřených otázek se škálovými odpověďmi. Ve škálových odpovědích bylo využíváno převážně Likertovy škály, pro subjektivní hodnocení psychického a zdravotního stavu pak číselné stupnice od 1 do 10, v níž číslo 1 značilo nej-

horší stav a číslo 10 nejlepší. Výzkumný nástroj byl vytvořen na základě prostudování odborné literatury a praktických zkušeností členů řešitelského týmu. Po prvotním sestavení byl dotazník oponován statistikem, byly zapracovány první připomínky. Následně byl realizován předvýzkum na výběrovém souboru 108 občanů v období od 15. 2.–10. 3. 2016. Následně byly zapracovány připomínky a doporučení, které z předvýzkumu vyplynuly.

Sběr dat byl zabezpečován 582 profesionálními tazateli Institutu pro studium zdraví a životního stylu v celé České republice v období od 1. dubna do 20. dubna 2016. V rámci terénního šetření bylo tazateli osloveno celkem 2 306 náhodně vybraných občanů ve věku 40 let a více. Účast na výzkumu odmítlo 314 občanů, t.j. 13,6 % všech oslovených. S rozhovorem naopak souhlasilo 1 992 občanů, t.j. 86,4 %. Tito respondenti byli vybíráni kvótním výběrem. Parametry výběrového souboru občanů ve věku 40 let a více byly konstruovány na základě údajů České statistického úřadu platných k 31. 12. 2014. Výběrový soubor občanů byl konstruován tak, aby svou strukturou odpovídal složení občanů ČR ve věku 40 let a více z hlediska regionů (krajů), pohlaví a věku. Výsledný sledovaný soubor je reprezentativní pro občany České republiky ve věku 40 let a více z hlediska pohlaví. Muži byli zastoupeni počtem 937 (47 %) a ženy počtem 1 055 (53 %). Ostatní charakteristiky výběrového souboru občanů nesplňují požadavky na reprezentativnost, nicméně umožňují jeho popis prostřednictvím dalších demografických ukazatelů. Mezi ně patří vzdělání, rodinný stav, velikost místa bydliště a zaměstnání.

Terénní šetření bylo provedeno technikou řízeného rozhovoru tazatele s respondentem (face-to-face), přičemž odpovědi byly zaznamenávány do předem připravených tazatelských archů. Ty byly sestaveny dle vytvořeného nestandardizovaného dotazníku. Výzkum byl anonymní, účast v něm byla dobrovolná, vlastní šetření neobsahovalo žádné sporné etické otázky.

Statistické zpracování dat bylo provedeno programem SASD 1.4.12 (Statistical Analysis of Social Data). Byl zpracován 1. stupeň třídění, (absolutní a relativní četnosti, modus, medián, průměr, rozptyl a směrodatná odchylka). Dále byl zpracován 2. stupeň třídění s využitím kontingenčních tabulek vybraných ukazatelů. Pro výpočet míry závislosti vybraných znaků byly provedeny výpočty Walisova, Spearmanova a korelačního koeficientu. Aplikován byl rovněž χ^2 dobré shody. V jeho případě byla při nedostatečném počtu pozorování aplikována Yatesova korekce. Výsledně byl proveden výpočet testu nezávislosti na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$, $\alpha = 0,001$. Na základě této analýzy byla provedena interpretace dat a zpracovány příslušné tabulky a grafy.

Výsledky

V úvodu šetření jsme zjišťovali, jak sledovaní občané hodnotí svůj vlastní psychický stav. Občané ve věku 40 let a více hodnotí svůj psychický stav většinou jako dobrý, body škály 6–10 označilo 85 % dotázaných. Statistickou významnost jsme zaznamenali při hodnocení vlastního psychického stavu a jeho ovlivnění věkem, vzděláním, rodinným stavem a zaměstnáním, naopak neliší se dle pohlaví a velikosti místa bydliště. Konstatujeme, že s rostoucím věkem je vlastní psychický stav ve významně větší míře hodnocen jako horší ($p < 0,001$). Občané se základním vzděláním významně častěji hodnotí vlastní psychický stav jako horší ($p < 0,01$) a vysokoškolsky vzdělaní významně častěji jako lepší. Pracující v zaměstnaneckém poměru a podnikatelé významně častěji hodnotí svůj psychický stav jako lepší ($p < 0,001$) na rozdíl od starobních a invalidních důchodců (tab. 1).

Následně jsme provedli srovnání subjektivního hodnocení psychického a zdravotního (somatického) stavu. Z grafu je zřejmé, že lépe je cílovou skupinou hodnocen psychický stav.

Tab. 1. Souhrn statisticky významných vztahů psychického stavu a stresu

vztah	p	χ^2	df
psychický stav a věk	< 0,001	133,875	36
psychický stav a vzdělání	< 0,01	60,079	36
psychický stav a rodinný stav	< 0,001	86,674	36
psychický stav a zaměstnání	< 0,001	181,915	45
stres jako faktor ovlivňující vznik KVO a věk	< 0,05	8,350	16
stres jako faktor ovlivňující vznik KVO a pohlaví	< 0,05	13,180	4
stres jako faktor ovlivňující vznik KVO a zaměstnání	< 0,01	41,404	20
stres jako faktor ovlivňující vznik KVO a vzdělání	< 0,05	28,345	16
stres jako faktor ovlivňující průběh KVO a věk	< 0,01	39,106	16
stres jako faktor ovlivňující průběh KVO rodinný stav	< 0,05	28,244	16
stres jako faktor ovlivňující průběh KVO a zaměstnání	< 0,01	42,174	20

p – hladina významnosti χ^2 – χ^2 test df – stupně volnosti

Poměrně jednoznačně se oslovení občané staví ke stresu jako k faktoru, který může ovlivnit vznik KVO. Z celkového počtu oslovených občanů 87,9 % zcela nebo částečně souhlasí s tím, že stres ovlivňuje KVO. K tomuto názoru se významně častěji přiklání občané z věkové skupiny 40–59 let ($p < 0,05$), dále ženy ($p < 0,05$) a pracující v zaměstnaneckém poměru a podnikatelé ($p < 0,01$). Občané s nejnižším vzděláním (základní) významně více uvádějí, že nevědí, zda má stres vliv na vznik KVO ($p < 0,05$), **tab. 1**. Velmi podobné výsledky přináší analýza odpovědí vztahujících se k tvrzení, že stres ovlivňuje také **průběh** KVO. Zcela nebo částečně s tímto tvrzením souhlasilo 87,8 % dotázaných. Opačného názoru bylo pouze 2,4 % dotázaných, zbývajících 9,8 % nemá v této záležitosti jasno a volilo odpověď „nevím“. Názor na tuto otázku statisticky významně ovlivňuje vyšší věk, rodinný stav (ženatí, vdané osoby) a zaměstnání oslovených (**tab. 1**).

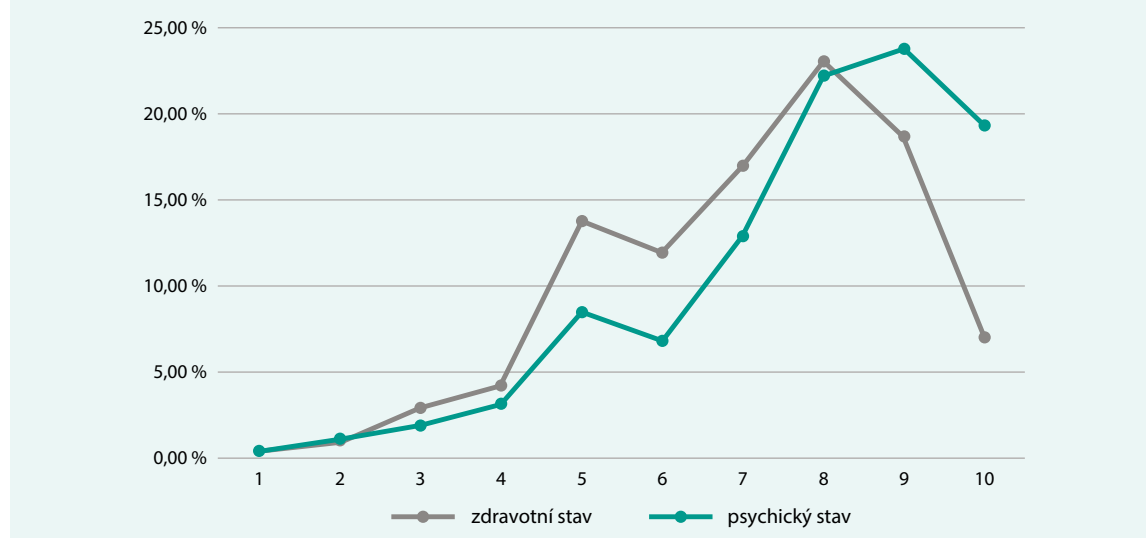
V rámci šetření jsme se zajímali také o to, zda lékaři a všeobecné sestry s občany mluví o nutnosti omezení stresu. Výsledky získané od občanů ve věku 40 let a více naznačují, že tak činí častěji lékaři (49,7 %) než sestry (34,3 %). V případě **hovorů s lékaři** o omezení stresu byla identifikována statisticky významná souvislost s věkem, vzděláním a zaměstnáním oslovených občanů. Občané z nejmladší věkové skupiny (40–49 let) ve významně větší míře uvádějí, že o této oblasti s lékařem nikdy nehovořili, naopak tak činí občané ve věku 60–69 let ($p < 0,001$). Občané s vyšším odborným vzděláním hovoří na toto téma s lékařem významně častěji ($p < 0,05$) než občané s jiným dokončeným vzděláním. Pracující v zaměstnaneckém poměru hovoří na téma omezení stresu s lékařem ve významně menší míře ($p < 0,001$) než podnikatelé a invalidní důchodci (**tab. 2**). Mírné rozdíly jsme zjistili v případě **hovorů se sestrami**. Občané z nejnižší

věkové skupiny (40–49 let) ve významně větší míře uvádějí ($p < 0,001$), že o této oblasti se sestrou nikdy nehovořili. Frekvence takto zaměřených hovorů je ve vyšších věkových skupinách větší. Vysokoškolsky vzdělaní občané významně častěji uvádějí ($p < 0,05$), že na toto téma nehovoří se sestrou nikdy. Významně méně o této oblasti hovoří svobodní, ženatí/vdané ($p < 0,001$). Pracující v zaměstnaneckém poměru hovoří na téma omezení stresu se sestrou ve významně menší míře ($p < 0,001$), **tab. 2**.

Na základě odpovědí občanů bylo dále prokázáno, že sestry vždy nebo často motivují 12,6 % dotázaných a téměř polovina (48,4 %) respondentů k těmto změnám sestry nemotivují nikdy. Zřídka nebo někdy sestry ke změnám motivují v 39 %. Motivace sestrou s cílem omezit stres se významně liší dle věku pacienta, jeho vzdělání, rodinného stavu, velikosti místa bydliště a zaměstnání. Občané z nejmladší věkové skupiny (40–49 let) ve významně větší míře uvádějí, že k omezení stresu nebyli sestrou nikdy motivováni ($p < 0,001$). Občané s nejnižším vzděláním (základním) a občany s VOŠ motivuje sestra v této oblasti významně častěji ($p < 0,05$). Platí také, že obyvatelé menších sídel (do 5 000 obyvatel) jsou k této změně motivováni ve významně menší míře ($p < 0,01$) než obyvatelé větších sídel. Pracující v zaměstnaneckém poměru jsou k těmto změnám motivováni sestrou ve významně menší míře ($p < 0,001$), **tab. 2**. Přestože lékař dle výpovědi občanů motivuje častěji (45,6 %) než sestra (32,2 %), statisticky významný vztah se potvrdil pouze pro motivaci starších občanů (50+) než mladších ($p < 0,001$), **tab. 2**.

Většina oslovených občanů (87,8 %) považuje podané informace týkající se omezení stresu za užitečné. Z tohoto počtu je 50,9 % charakterizuje jako velmi užitečné, 36,9 % jako užitečné. S přibývajícím věkem však klesá podíl těch, kteří tuto oblast hodnotí stupněm škály „velmi užitečné“.

Graf. Subjektivní hodnocení psychického a zdravotního stavu



číslo 1 – vyjadřuje nejhorší stav číslo 10 – nejlepší stav

Lze konstatovat, že s rostoucím věkem je hodnocení užitečnosti informací v oblasti omezení stresu kritičtější. Také ženy významně častěji hodnotí podávané informace týkající se omezení stresu jako velmi užitečné na rozdíl od mužů. Hodnota $p < 0,001$ naznačuje, že občané s nejnižším vzděláním (základní) ve významně větší míře hodnotí podávané informace týkající se omezení stresu jako neužitečné. Opačně se vyjadřují vysokoškolsky vzdělaní respondenti. Obyvatelé velkoměst (nad 100 000 obyvatel) ve významně větší míře hodnotí informace týkající se omezení stresu jako užitečné ($p < 0,05$), **tab. 2**.

Diskuse

Stav, kdy se člověk cítí ve stresu, je způsoben tlakem či zátěží, které jsou na člověka kladeny. Lidský organizmus v těchto situacích spouští „obranou – bojovou“ metabolickou reakci, aby zátěž zvládl. K této reakci dochází nejen v případě nutnosti zvládat fyzickou zátěž, ale také při zvládání psychické zátěže. Pokud určitý tlak a zátěž působí dlouhodobě, dochází ke změnám, které se mohou projevit změnami na kardiovaskulárním systému organismu a mohou vyvrcholit srdečním infarktem [2]. Jde o zásah do somatického zdraví. Působení tlaku a zátěže zasahuje ale také do rovnováhy (well being) psychického zdraví [11,12]. Psychický stav občané sledovaného vzorku sami ohodnotili většinou jako dobrý (85 %) a to na 10stupňové škále hodnotami 6–10. Psychický stav oslovených občanů se jeví jako lepší ve srovnání s uvedeným ohodnocením jejich zdravotního stavu (**graf**), kdy je zřejmé, že hodnocení zdra-

votního stavu se výrazně méně často objevuje v hodnotách 9 a 10. Tento výsledek není překvapivým, protože vnímání psychického stavu ve vyšších věkových kategoriích může být do značné míry ovlivněno vnímáním zhoršujícího se tělesného zdraví s ohledem na proces stárnutí. Výzkumný soubor tvořilo 52 % občanů ve věku 60–80 a více let. Jak uvádějí Topinková [13] i Kalvach et al [14], úroveň zdravotního stavu, tedy tělesného a stárnutí, vede ke zhoršení psychické pohody až depresím. Předpokládáme, že lepší psychický stav, který uvádějí občané s vyšším než základním vzděláním, je způsoben možnostmi, že jsou zaměstnaní a více informovaní. Také občané našeho souboru v zaměstnaneckém poměru nebo podnikatelé svůj psychický stav hodnotí lépe než starobní a invalidní důchodci, což může být způsobeno stavu sociálně finančních situací [1].

Z výsledků vyvstalo i téma důležitosti zdravotní gramotnosti. V rámci výzkumného šetření se zdravotní gramotnosti věnují Kaas, Stasková, Šulistová [15]. Upozorňují na nutnost zintenzivnění vzdělávání zdravotnických pracovníků a to především všeobecných sester, aby se mohli podílet na zvyšování zdravotní gramotnosti občanů. Míra gramotnosti oslovených občanů (přestože nebyla přímo sledována) je celkem vysoká, což můžeme odvodit z jejich odpovědí: většina oslovených občanů souhlasí s tím, že stres může ovlivnit vznik (87,9 %) i průběh (87,8 %) onemocnění srdce a cév, jejich názor je ovlivněn výší vzdělání ($p < 0,05$), nižším věkem ($p < 0,05$) a tím, zda jsou zaměstnaní ($p < 0,01$), **tab. 1**. Vysvětlujeme to tím, že mladší lidé s vyšším vzděláním

Tab. 2. Souhrn statisticky významných vztahů realizace edukace a motivace z pohledu občanů

vztah	p	χ^2	df
hovor s lékařem o omezení stresu a věk	< 0,001	52,790	16
hovor s lékařem o omezení stresu a vzdělání	< 0,001	41,349	16
hovor s lékařem o omezení stresu a zaměstnání	< 0,05	36,661	20
hovor se sestrou o omezení a věk	< 0,001	63,513	16
hovor se sestrou o omezení a vzdělání	< 0,05	31,263	16
hovor se sestrou o omezení a rodinný stav	< 0,001	46,508	16
hovor se sestrou o omezení a zaměstnání	< 0,001	72,764	20
motivace lékaře k omezení stresu a věk	< 0,001	48,952	16
motivace sestry k omezení stresu a věk	< 0,001	52,088	16
motivace sestry k omezení stresu a vzdělání	< 0,05	27,202	16
motivace sestry k omezení stresu a zaměstnání	< 0,001	64,177	20
motivace sestry k omezení stresu a rodinný stav	< 0,001	47,802	16
motivace sestry k omezení stresu a velikost místa bydliště	< 0,01	27,159	16
užitečnost podaných informací o stresu a věk	< 0,001	43,443	12
užitečnost podaných informací o stresu a pohlaví	< 0,05	10,721	3
užitečnost podaných informací o stresu a vzdělání	< 0,001	34,188	12
užitečnost podaných informací o stresu a velikost místa bydliště	< 0,05	23,988	12

p – hladina významnosti χ^2 – χ^2 test df – stupně volnosti

mohou snadněji vyhledávat nebo mají větší přístup k informacím a jsou více počítačově gramotní. Mediálně se všeobecně více hovoří a upozorňuje na škodlivost kouření, následuje téma zdravé stravy a vlivu pohybu [15]. Zdravotní gramotnost a edukace jsou základními kameny preventivní činnosti. Edukace je souborem činností – intervencí, který, aby byl jeho výsledek efektivní, požaduje využití a dodržení několika zásad a pravidel [16]. Albus, Hermann-Lingen [17] i Špirudová [19] upozorňují na vhodnou vzájemnou komunikaci zdravotníka a pacienta a k vyhodnocování stavu využít krátké otázky mapující možné psychosociální problémy. Za podstatné považují naslouchat problémům a postojům, které pacient projevuje ke změně zdravotního chování. Důležité je respektování osobního pohledu a pacientovy autonomie [20]. Dále Albus, Hermann-Lingen [17] uvádějí potřebu zachytit psychosociální faktory jako depresivitu, nepřátelství, nízký socioekonomický status, sociální izolaci, chronický stres. Za podobně efektivní považuje vedení otevřené diskuse o významu a nutnosti změnit životní styl, v případě potřeby předat pacienta do péče dalších specialistů. Proto je výhodná orientace a znalost multimodálních intervencí v klinické praxi. Ty obsahují znalosti a dovednosti ke změně životního stylu, dále sportovní a pohybové terapie, tréninku odstraňování napětí, programy určené k odvykání kouření, podpoře individuálního či skupinového poradenství a managementu v práci s psychosociálními faktory. Necelé polovině oslovených občanů (48,7 %) našeho šetření byla lékařem nabídnuta možnost konzultovat s dalšími odborníky. Získáním znalostí a dovedností se zabývali Astin et al [21], kteří provedli výzkum zaměřený na obsah, výuku, učební a hodnotící metody postgraduálního vzdělávání a zdůrazňují nutnost posílení vzdělání sester v kardioprevenci, které by bylo více orientované na zdravotní výzvy, kterým je Evropa vystavena, a to KVO včetně mozkových příhod, onemocnění periferních cév s ohledem na prevenci a rehabilitaci.

V první řadě je nezbytné, aby lékař či sestra s pacienty hovořili, resp. aby našli vhodnou chvíli a dostatek času o daném tématu hovořit. I když edukaci v rámci preventivní činnosti je nutné zaměřovat a vést individuálně [19,22], lékaři dle oslovených osob více hovoří se staršími muži ($p < 0,001$) a důchodci ($p < 0,001$) dále s občany s jiným než odborným vzděláním ($p < 0,05$) a podnikateli a ovdovělými ($p < 0,01$). V případě hovoru sester o omezení stresu je situace velmi podobná. Na rozdíl od lékařů však sestry častěji hovoří s občany se základním vzděláním ($p < 0,05$) a rozvedenými ($p < 0,001$), méně často pak s občany v zaměstnaneckém poměru ($p < 0,001$), **tab. 2**. Přestože je tato souvislost statisticky významná, je obtížné určit, proč tomu tak je. Dalším faktorem efektivní edukace je její aktivní nabízení a také nabízení možnosti či způsobů, jak změnit životní styl [23]. V případě, že byla nabídnuta možnost konzultovat s dalšími odborníky, dostalo se jí ve větší míře starším občanům ($p < 0,001$). Domníváme se, že zdravotníci považují skupinu starších osob za rizikovější, a proto se u této věkové skupiny zaměřují

na edukaci častěji než u mladších jedinců. Edukace může být poskytována ústní či písemnou formou, jednorázově či opakovaně. Její efektivita a především užitečnost z pohledu edukantů mimo jiné velmi záleží na použitých pomůckách a metodách. Poučování a direktivní přístup není vhodný [20,22]. Za užitečné můžeme považovat situace, v nichž edukant rozumí dané problematice, je seznámen s tím, co může pro změnu životního stylu udělat a také má možnost a prostor se sám rozhodnout a z navržených možností vybrat [19]. Tím přebírá vlastní zodpovědnost za postup v procesu změny [20]. Dle odpovědí občanů tomu ne vždy tak je, ale přesto většina oslovených v našem výzkumu (87,8 %) ohodnotila podané informace týkající se omezení stresu za užitečné. Vnímají je tak spíše mladší občané ($p < 0,001$) a ženy ($p < 0,05$), **tab. 2**.

Stres je nejen důsledkem KVO, ale také vyvolávající příčinou, proto by tento faktor neměl být opomenut v žádné ordinaci praktického lékaře či specialisty. Proto by se monitoring psychosociálních faktorů měl stát nedílnou součástí komplexní péče o pacienty s KVO. Změna životního stylu je však náročný proces, který se neobejde bez vnitřní a vnější motivace [24]. Motivaci ke změně životního stylu s cílem omezit stres poskytuje pětina lékařů, a to hlavně starším občanům ($p < 0,001$). To, že sestry nemotivují k omezení stresu, potvrdila polovina oslovených občanů. Pokud však tak činí, motivují stejně jako lékaři starší občany a občany s nižším a odborným vzděláním ($p < 0,05$). Statisticky se také prokázalo, že motivace je poskytována více občanům menších měst ($p < 0,001$), **tab. 2**.

Závěr

Pozitivním zjištěním je, že oslovení občané si uvědomují vliv stresu na vznik a průběh KVO. Vlastní psychický stav hodnotí jako horší oproti zdravotnímu stavu.

Vedení rozhovorů všeobecnými sestrami a lékaři v kardiopreventivním působení na téma změny životního stylu se zaměřením na omezení stresu dle občanů je však nedostatečná stejně jako motivace v procesu změny vedoucí ke kýžené změně. Přesto většina oslovených občanů informace, které získali od všeobecných sester a lékařů, považuje za užitečné. V rámci edukačních intervencí z pohledu eliminace stresu je třeba celkově směřovat aktivity tak, aby se na tuto oblast nezapomínalo, protože stres jako rizikový faktor je všudypřítomný bez ohledu na věk, pohlaví nebo vzdělání. A proto je vhodné se v dalším zkoumání zaměřit na zefektivnění práce se stresem v rámci prevence.

Příspěvek se vztahuje k výzkumnému grantovému projektu, který je podpořen z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–31000A.

Literatura

1. Kebza V. Psychosociální determinanty zdraví. Academia: Praha 2005. ISBN 80–200–1307–5.
2. Rosolová H. Preventivní kardiologie a důležitost spolupráce mezi odborníky. Kardiolog Rev Int Med 2013; 15(4): 208–209.

3. Sak P, Saková K Mládež na křižovatce. Sociologická analýza postavení mládeže ve společnosti a její úlohy v procesech evropeizace a informatizace. Svoboda Servis: Praha 2004. ISBN 80–86320–33–2.
4. Kraus B. Základy sociální pedagogiky. Portál: Praha 2008. ISBN 978–80–7367–383–3.
5. Marmot M, Wilkinson R. Social determinants of health. Oxford University Press: New York 2005. ISBN 978–0198565895.
6. Albert MA, Glynn RJ, Buring J et al. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006; 114(24): 2619–2626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660043>>.
7. Linhart J. Slovník cizích slov pro nové století. Dialog: Litvínov 2010.
8. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. Překlad 8. německého vydání. Grada: Praha 2016. ISBN 978–80–247–4271–7.
9. Labarthe DR. Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge. 2nd ed. Jones & Bartlett: Sudbury, MA 2011. ISBN 978–0763746896.
10. King CR, Hinds PS. Quality of life: from nursing and patient perspectives: theory, research, practice. 3rd ed. Jones & Bartlett Learning: Sudbury, MA 2011. ISBN 978–0763749439.
11. Bartůňková S Stres a jeho mechanismy. Karolinum: Praha 2010. ISBN 9788024618746.
12. Vinay J. Stres a zdraví. Portál: Praha 2007. ISBN 978–80–7367–211–9.
13. Topinková E. Geriatrie pro praxi. Galén: Praha 2005. ISBN 8072623656.
14. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R et al. Geriatrické syndromy a geriatrický pacient. Grada: Praha 2008. e-kniha.
15. Kaas J, Stasková V, Šulistová R. The concept of health literacy in contemporary nursing. *Kontakt* 2016; 18: e219–e223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kontakt.2016.10.001>>.
16. Holčík J. Systém péče o zdraví a zdravotní gramotnost: k teoretickým základům cesty ke zdraví. Masarykova univerzita: Brno 2010. ISBN 978–80–210–5239–0.
17. Albus Ch, Hermann-Lingen Ch. Behaviour and motivation. In: Gielen G, De Backer G, Piepoli M et al. (eds). *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Oxford University Press: Oxford 2015: 105–112. ISBN 978–0199656653.
18. Mandysová P. Příprava na edukaci v ošetrovatelství. Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice: Pardubice 2016. ISBN 978–80–7395–971–5.
19. Špirudová L. Doprovázení v ošetrovatelství. I. Pomáhající profese, doprovázení a systém podpor pro pacienty. Grada: Praha 2015. 978–80–247–5710–0.
20. Elwyn G, Dehlendorf C, Epstein RM et al. Shared decision making and motivational interviewing: achieving patient-centered care across the spectrum of health care problems. *Ann Fam Med* 2014; 12(3): 270–275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1370/afm.1615>>. Erratum in *Ann Fam Med*. 2014; 12(4): 301.
21. Astin F, Timmins F, Carroll DL et al. Education for nurses working in cardiovascular care: A European survey. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 13(6): 532–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1474515113514864>>.
22. Magurová D, Majerníková L. Edukácia a edukačný proces v ošetrovatelstve. Martin: Osveta 2009. ISBN 9788080633264.
23. Šulistová R, Trešlová M. Pedagogika a edukační činnost v ošetrovateľskej péči. České Budějovice: Jihočeská univerzita: České Budějovice 2012. ISBN 978–80–7394–246–5.
24. Dart MA Motivational Interviewing in Nursing Practice. Jones and Bartlett: Sudbury, Mass 2011. ISBN 978–0763773854.

doc. PhDr. Marie Trešlová, Ph.D.

✉ treslova@zsf.jcu.cz

Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

www.zsf.jcu.cz

Doručeno do redakce 15. 8. 2018

Přijato po recenzi 19. 1. 2019

Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci

Antonín Jabor^{1,2}, Zdenek Kubíček¹, Magda Labanczová¹, Janka Franecková^{1,2}

¹Oddělení klinické biochemie, pracoviště laboratorních metod IKEM, Praha

²3. LF UK, Praha

Souhrn

Úvod: Presepsin (solubilní CD14 subtyp) je novějším biomarkerem infekce a sepse. Pro korektní interpretaci je potřebná znalost analytické spolehlivosti, biologické variability, rozhodovacích limitů a diagnostické efektivity. **Cíl:** Cílem naší studie bylo ověřit preciznost stanovení presepsinu, zjistit jeho biologickou variabilitu u zdravých dobrovolníků, ověřit referenční a rozhodovací meze, posoudit diagnostickou efektivitu a porovnat tyto údaje s běžně používanými septickými biomarkery, jako jsou prokalcitonin (PCT), C reaktivní protein (CRP) a interleukin 6 (IL6). **Materiál a metody:** Preciznost byla stanovena opakovaným měřením komerčních kontrolních materiálů za podmínek opakovatelnosti a mezilehlé preciznosti. Pro studii biologické variability byl použit soubor 20 zdravých dobrovolníků, kteří byli sledováni po dobu 7 týdnů. Hodnocení referenčních hodnot bylo provedeno rozбором literárních údajů a porovnáním s výsledky experimentu u zdravých dobrovolníků. **Výsledky:** Preciznost stanovení byla na úrovni variačních koeficientů 2,0–4,0 % („v sérii“) a 6,1–9,5 % („mezi sériemi“). Intraindividuální biologická variabilita presepsinu byla 22,3 %, interindividuální variabilita 20,8 %. Index individuality byl 1,07, hodnota kritické difference (RCV – Reference Change Value) byla 72 %. Horní referenční mez je podle použité metodiky stanovení a použité referenční populace kolem 180 ng/l. **Závěry:** Analytická kvalita stanovení presepsinu je dostatečná, parametry biologické variability umožňují použití referenčních mezí, horní referenční mez presepsinu je asi 180 ng/l. U žádného ze sledovaných biomarkerů nelze používat univerzální cut-off hodnoty, je nutné použití více biomarkerů a sledování vývoje jejich koncentrací v čase.

Klíčová slova: analytická spolehlivost – CRP – interindividuální biologická variabilita – interleukin 6 – intraindividuální biologická variabilita – presepsin – prokalcitonin – referenční meze – rozhodovací limity

Presepsin: what is important for correct interpretation

Summary

Introduction: Presepsin (soluble CD14 subtype) is a new biomarker of infection and sepsis. Correct interpretation is based on the knowledge of analytical reliability, biological variation, decision limits, and diagnostic effectivity. **Aim:** The aim of the study was to verify analytical precision of presepsin measurements, to assess biological variation in healthy subjects, to verify reference and decision limits, to assess diagnostic effectivity, and to compare data with commonly used septic biomarkers – procalcitonin (PCT), CRP and interleukin 6 (IL6). **Material and methods:** Analytical precision (repeatability and intermediate precision) was estimated by repeated measurements of commercial control materials. Biological variation was evaluated in a group of 20 healthy volunteers in a 7-week experiment. Reference ranges were extracted from the literature and compared with data from healthy subjects. **Results:** Precisions of presepsin measurements were 2.0–4.0 % (“within-run”) and 6.1–9.5 % (“between-run”). Intraindividual biological variation of presepsin was 22.3 %, interindividual variation 20.8 %. Index of individuality was 1.07, reference change value (RCV – critical difference) was 72 %. Upper reference limit was around 180 ng/l. **Conclusion:** Analytical quality of presepsin measurement is suitable for clinical use. Biological variation parameters enable the use of reference limits, upper reference limit of presepsin is around 180 ng/l. None of the tested biomarkers has universal cut-off value, multiple biomarkers are needed and repeated measurements are advisable.

Key words: analytical reliability – CRP – decision limits – interindividual biological variation – interleukin 6 – intraindividual biological variation – presepsin – procalcitonin – reference limits

Úvod

Diagnostika a terapie sepse zůstává problémem, nová definice podle panelu Sepsis-3 je jak obhajována [1], tak kritizována [2]. Použití biomarkerů infekce a sepse je nicméně stále nutným doplňkem metod detekce infekčních agens klasickými (hemokultura) i novějšími (molekulární diagnostika) postupy. Správná interpretace všech neinvazivních laboratorních metod je založena na podrobných informacích o analytické spolehlivosti, referenčních rozmezích, biologické variabilitě a diagnostické efektivitě z hlediska přidané hodnoty v porovnání s ostatními biomarkery infekce a sepse. V případě presepsinu (solubilní CD14 subtyp) se těmito aspekty zabývá méně prací, většinou převládají data z jednotlivých klinických studií i metaanalýz. Cílem naší práce bylo zhodnotit analytickou spolehlivost, biologickou variabilitu, referenční rozmezí a diagnostickou efektivitu presepsinu a provést porovnání s dalšími biomarkery zánětu, infekce a sepse, především s CRP, prokalcitoninem (PCT) a interleukinem 6 (IL6).

Pacienti a metody

Hodnocení analytické spolehlivosti metody stanovení presepsinu

Koncentrace presepsinu byly měřeny na analyzátoru Pathfast (Mitsubishi Chemical, Japonsko) pomocí jednorázových kazet. Metoda pracuje na principu chemiluminiscenční enzymové imunoanalýzy, během 15 min lze vyšetřit až 6 vzorků plné krve nebo EDTA plazmy, kompaktní stolní přístroj je možné používat v režimu point-of-care testing. Rozsah měření je 20–20 000 ng/l, výrobce udává celkovou preciznost do 5 %. Koncentrace prokalcitoninu a IL6 byly stanoveny originálními reagensy na analyzátoru Cobas 8000 a Cobas 6000, Roche. Koncentrace CRP byly stanoveny originálními reagensy na analyzátoru Architect ci16200, Abbott Laboratories. Vlastními experimenty jsme ověřili preciznost za podmínek opakovatelnosti (označované též jako preciznost intra-assay, v sérii) a mezilehlou preciznost (též preciznost inter-assay, mezi sériemi).

Studie biologické variability a referenčního rozmezí presepsinu a porovnání s dalšími biomarkery zánětu a sepse

Do studie hodnotící referenční rozmezí a biologickou variabilitu (CV , intraindividuální biologická variabilita, označovaná jako within-subject variation, a CV , interindividuální biologická variabilita, between-subject variation) presepsinu bylo zařazeno celkem 20 subjektů (10 mužů, 10 žen, kavkazoidní rasa). Podrobně byl tento soubor pacientů popsán v publikacích o biologické variabilitě ELF skóre [3] a párech těžkých a lehkých řetězců imunoglobulinů κ a λ [4], kde jsou uvedeny také podmínky zpracování vzorků a použité statistické metody (Flignerův-Killeenův test, Shapirův-Wilkův test, Kolmogorovův-Smirnovův test, výpočty pomocí smíšeného lineárního regresního modelu) s ohledem na publikaci Bragy [5]. Hodnoty zjištěné v tomto experimentu porovnáváme s vlastními a literárními údaji o biologické variabilitě PCT, CRP a IL6. Literární údaje o referenčních mezích presepsinu porovnáváme s výsledky experimentu biologické variability presepsinu.

Výsledky

Analytická spolehlivost

Opakovatelnost stanovení presepsinu byla vyšetřena v rámci pravidelných verifikací metod s cílem zjistit nejistotu měření. Mezilehlá preciznost presepsinu byla určena testováním komerčního kontrolního materiálu pro kontrolu kvality v průběhu 26 dnů pro zjištění mezilehlé preciznosti. Pro porovnání udáváme údaje opakovatelnosti a mezilehlé preciznosti vyjádřené jako variační koeficient (CV – coefficient of variation, v %) pro IL6, PCT a CRP (tab. 1). Údaje získané v rámci kontroly kvality byly vyhodnoceny pomocí programu Unity Real Time, Bio-Rad Laboratories, verze 2.4.3.002.

Biologická variabilita

Graf 1 a graf 2 ukazují výsledky vlastního experimentu pro odhad biologické variability presepsinu a IL6.

Výsledky výpočtu odhadů biologické variability jsou uvedeny v tab. 2. Vlastní data jsou uvedena pro presepsin

Tab. 1. Odvození hodnot opakovatelnosti („v sérii“) a mezilehlé preciznosti („mezi sériemi“) na dvou koncentračních hladinách firemního kontrolního materiálu pro presepsin. Porovnání s analytickými charakteristikami pro IL6 (Cobas 6000, Roche), CRP (Architect ci16200, Abbott Laboratories) a PCT (Cobas 8000, Roche)

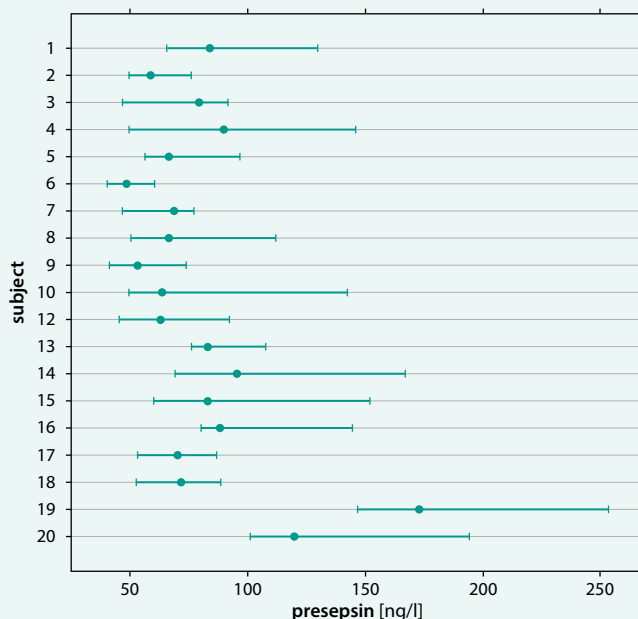
	analytická charakteristika	rozsah měřených koncentrací	CV %
presepsin	opakovatelnost	625–2 081 ng/l	2,0–4,0
	mezilehlá preciznost	596–1 915 ng/l	6,1–9,5
IL6	opakovatelnost	361–464 ng/l	0,9–1,0
	mezilehlá preciznost	37,5–225 ng/l	1,9–2,3
CRP	opakovatelnost	18,4–54,9 mg/l	0,7–1,1
	mezilehlá preciznost	5,6–47,0 mg/l	1,3–1,8
PCT	opakovatelnost	4,8–7,0 µg/l	0,7–1,0
	mezilehlá preciznost	0,5–13,9 µg/l	2,1–2,2

sin a IL6 (pro ty jedince a jejich hodnoty, u nichž byla statistickými nástroji potvrzena možnost jejich použití), literární údaje jsou pro CRP a prokalcitonin.

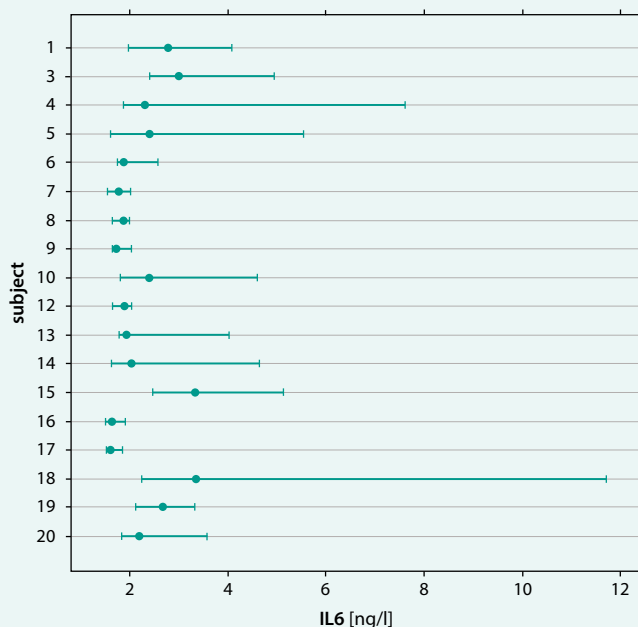
Referenční meze

Referenční meze presepsinu v plazmě podle různých literárních údajů ukazuje [tab. 3](#).

Graf 1. Výsledky experimentu pro odhad biologické variability presepsinu. Graf ukazuje výsledky u všech experimentálních osob, pouze jeden jedinec (žena S11) byl vzhledem ke zdravotnímu stavu vyloučen



Graf 2. Výsledky experimentu pro odhad biologické variability IL6. Graf ukazuje výsledky u experimentálních osob s vyloučením jedinců S2 (muž, všechny hodnoty IL6 pod mezí detekce analytické metody) a S11 (žena, zdravotní důvody). Pro výpočet odhadu biologické variability byl vyloučen jedinec S18 (nesplnil podmínky testování homogenity rozptylů pomocí Flignerova-Killeenova testu)



Diskuse

Předpokladem použití jakéhokoli laboratorního testu je přinejmenším znalost analytických charakteristik, referenčního rozmezí, klinických cut-off a rozhodovacích mezí, biologické variability (jak intraindividuální, tak interindividuální) a kritických diferencí (RCV). Dalším kritériem je znalost výpovědní hodnoty testu v diferenciálně diagnostických situacích. Určení jak referenčních mezí, tak rozhodovacích limitů závisí na zvolené populaci, tj. výběr klinických cut-points závisí na správném výběru kohorty pacientů. V naší práci jsme se pokusili odpovědět na základní otázky, které musí být položeny před použitím jakéhokoli laboratorního testu. Provedli jsme jak vlastní experimentální měření pro vybrané biomarkery infekce a sepse, tak konfrontaci s literárními údaji.

Je analytická metoda stanovení presepsinu spolehlivá?

Metoda stanovení presepsinu nemá mezinárodní kalibraci, je ale v podstatě standardizována „průmyslově“ – existuje jen jeden výrobce a jeden analytický systém. Pro metodu rovněž není dostupný komerční systém mezilaboratorního porovnávání a pro verifikaci metody není dostupný referenční materiál třetí strany (jak doporučuje norma ČSN EN ISO 15189) určený pro tyto účely. Verifikaci je tedy možné provést například pomocí firemního kontrolního materiálu (Pathfast Presepsin Ctrl 1 a 2). Tab. 1 ukazuje, že analytická spolehlivost stanovení presepsinu je na úrovni běžných imunochemických stanovení a metoda je vhodná pro klinické použití. Vyšší preciznost metod stanovení IL6, CRP a prokalcitoninu je

patrná (tab. 1), ale jak pro presepsin, tak pro ostatní vyjmenované metody je analytická kvalita s ohledem na vysoká zvýšení koncentrací biomarkerů v patologii zcela akceptovatelná.

Jsou údaje o biologické variabilitě presepsinu potřebné?

Experimenty zaměřené na biologickou variabilitu by měly být prováděny ve skupině alespoň 10 osob a hodnocení by mělo být opakováno alespoň 6krát [5]. Během naší studie byla sledována skupina 20 osob po dobu 7 týdnů. Jak je patrné z tab. 2, presepsin patří do skupiny testů, u nichž je podobná intraindividuální a interindividuální biologická variabilita. Výsledný index individuality (1,07) připouští použití referenčních mezí (to platí pro testy s II v rozmezí 0,6–1,1). Jsou-li hodnoty II < 0,6 (jak je tomu především v případě prokalcitoninu), je použití referenčních hodnot téměř bezpředmětné a je nutné monitorování nebo určení individuálního „referenčního rozmezí“. V našem experimentu byla problémem řada jedinců s neměřitelně nízkými hodnotami IL6 (pod mezí detekce analytické metody). Výsledky těchto individuálních měření bylo nutné vyloučit, ale nemělo to vliv na konečné výsledky, které byly v případě IL6 odvozeny na dostatečném počtu 96 měření. IL6 je testem s poměrně nízkou interindividuální variabilitou a II 2,2 (tab. 2), což umožňuje použití referenčních mezí. Hodnoty RCV presepsinu, IL6, CRP a prokalcitoninu naznačují, že významná změna proti předchozí hodnotě se pohybuje mezi 42 % (PCT) až 117 % (CRP). Tyto zdánlivě vysoké hodnoty RCV jsou balancovány vysokým nárůstem koncentrací septic-

Tab. 2. Analytická (CV_A), intraindividuální (CV_I) a interindividuální (CV_E) variabilita, index individuality (II) a kritická difference (RCV – Reference Change Value) zjištěné na souboru 20 zdravých dobrovolníků

analyt	počet jedinců	CV_A (%)	CV_I (%)	CV_E (%)	II	RCV (%)	RCV minus (%)	RCV plus (%)
presepsin	19 vlastní soubor	13,0	22,3	20,8	1,07	71,5	-50,5	+102
IL6	17 vlastní soubor	1,8	40,1	18,2	2,2	111	-65,8	+192
CRP	literární kompilát (Westgard biobase) [7]	2,0	42,2	76,3	0,55	117	-67,5	208
PCT	(Barassi, 2004) [8]	15,0	2,2	22,0	0,10	42,0	-34,2	51,9

Pozn: pro výpočet biologické variability IL6 byla použita statistická metoda SD ANOVA

Tab. 3. Referenční rozmezí presepsinu v plazmě podle různých pramenů

studovaná populace	počet jedinců	referenční rozmezí (ng/l)	poznámka	literatura
zdravé osoby	100 mužů, 28 žen	190	průměr	Shozushima 2011 [9]
zdravé osoby	80 mužů, 120 žen	55–184	95% CI	Giavarina 2015 [10]
zdraví dobrovolníci	20 mužů, 28 žen	176,67 ± 48,12	průměr ± SD	Biyik 2018 [11]
zdraví dobrovolníci	14 mužů, 40 žen	202 (167–266)	medián (IQR)	Chenevier-Gobeaux 2014 [12]
zdravé osoby	119	159,4 (148–170,7)	průměr (95% CI)	Spanuth 2011 [13]
zdravé osoby	70	258,7 ± 92,53	průměr ± SD	Vodnik 2013 [14]
vlastní data	10 mužů, 10 žen	43–154	95% CI	IKEM, nepublikováno

kých ukazatelů v patologii (např. u PCT o stovky až tisíce procent). Je ale nutné počítat s tím, že biologická variabilita – zjištěná na souboru zdravých jedinců – nemusí nutně odpovídat biologické variabilitě v nemocné populaci. Přenositelnost údajů z experimentu do kliniky tedy není absolutní.

Jsou u biomarkerů sepse potřebné referenční hodnoty?

Bylo by možné akceptovat tezi, že referenční hodnoty nemají u infekčních a septických biomarkerů význam, protože je nutné monitorování. Na druhé straně je ale znalost referenčních mezí pro referenční (zcela bezpříznakovou) populaci základní charakteristikou testu a ukazuje určitou „míru bezpečnosti“ při použití daného biomarkeru, především v situacích prvního vyšetření u daného jedince. Znalost intraindividuální variability může interpretaci zjemňovat s využitím „intraindividuálních“ referenčních mezí u analytů s nízkým indexem individuality. Podle indexů individuality (tab. 2) lze použít horní referenční mez pro IL6 a presepsin, ale monitorování je u těchto parametrů jistě lepší volbou a v případě CRP a PCT je monitorování nutností.

V praxi je obtížné referenční meze stanovit v laboratoři pro danou populaci (problémem je jak získání dostatečného počtu referenčních jedinců, tak finanční a organizační náročnost experimentu). Proto je doporučeno buď převzít referenční meze od výrobce diagnostické soupravy, nebo vybrat relevantní referenční meze z literárních pramenů [15]. V obou případech je nutné referenční meze verifikovat postupem podle standardu CLSI [16]. Verifikace spočívá ve výběru 20 referenčních jedinců a laboratoř ověří, zda minimálně 18 z nich je uvnitř referenčního intervalu, který se verifikuje. Pokud ano, považuje se interval za ověřený. Pokud jsou 3 nebo 4 jedinci mimo interval, opakuje se test s dalšími (jinými) 20 referenčními jedinci. Pokud jich je opět alespoň 18 uvnitř intervalu, jsou referenční meze verifikovány. Jinak referenční interval nelze převzít. Pokud jsme tento postup aplikovali na vlastní soubor referenčních jedinců, ani jeden z publikovaných referenčních intervalů neodpovídal námi použité skupině 20 referenčních jedinců, i když prakticky nejbližší byl referenční interval Giavariniho [10].

Práce uvádějící referenční rozmezí presepsinu jsou spíše ojedinělé (tab. 3), populace nejsou dobře definované, počty jedinců jsou často malé a způsob statistického vyhodnocení je velmi často nesprávný. Např. Shozushima [9] nebere ohled na negaussovskou distribuci dat a udává koncentrace u zdravých jedinců pomocí průměru a směrodatné odchylky (294,2 + 121,4 ng/l), podobně také udává hodnoty pro SIRS (333,5 + 130,6 ng/l), lokální infekci (721 + 611,3 ng/l), sepsi (817,9 + 572,7 ng/l) a těžkou sepsi (1 992,9 + 1 509,2 ng/l). Diskutabilní je také práce Biyika [11], mezi jehož 48 zdravými dobrovolníky bylo 67 % kuřáků a 20 % diabetiků! Chenevier-Gobeauxová [12] použila neparametrický přístup, ale udává pouze interkvartilové rozpětí (167–266 ng/l). Výjimkou mezi

pracemi popisujícími referenční meze je práce Giavariniho [10], který použil adekvátní mezinárodně doporučený protokol pro odhad referenčních mezí CLSI C28-A3c, nezjistil větší rozdíl mezi muži a ženami a v diskusi uvádí, že „The upper reference limit for the presepsin is much lower than every cut-off limit so far proposed, both for sepsis and also for systemic inflammatory response syndrome.“ Pokud jsme použili stejný protokol v IKEM, došli jsme k podobným hodnotám 43–154 ng/l v souboru dobrovolníků, kteří podstoupili experiment biologické variability. Horní referenční mez, minimálně pro evropskou populaci, se tedy pohybuje kolem 180 ng/l podle použitého souboru referenčních jedinců.

Jak používat klinické rozhodovací limity presepsinu?

Cut-off hodnoty presepsinu se podle literárních údajů liší v různých rozhodovacích situacích. V jedné ze základních prací použil Shozushima cut-off 415 ng/l pro odlišení SIRS a sepse a dospěl k senzitivitě 80 % a specifčnosti 81 % [9]. Podobný cut-off 413 ng/l použil Godnic na malém souboru pacientů v intenzivní péči a zjistil 85% senzitivitu detekce infekce při specifčnosti 63 % [17]. Obvykle jsou ale uvedeny vyšší cut-off hodnoty [6,18–21]. PPV a NPV publikují jen někteří autoři. Romualdo uvádí pro cut-off 729 ng/l PPV 30 % a NPV 94 % [21], Kweon pro nižší cut-off 430 ng/l uvádí PPV 89 % a NPV 80 % [22]. Metaanalytické zpracování 8 studií pro odlišení sepse a SIRS na 1 757 pacientech uvádějí Zheng et al [23]. Cut-off hodnoty byly mezi 317 až 729 ng/l, poolovaná senzitivita dosáhla hodnoty 77 % a poolovaná specifčnost hodnoty 73 %, při sumární hodnotě AUC 0,86 (AUC – Area Under Curve/oblast pod křivkou). V podstatě je ale použití publikovaných cut-off hodnot možné pouze v klinických situacích, které jsou identické nebo alespoň analogické s aktuální klinickou situací nebo klinickým prostředím. Jednoznačně je potřebné hodnoty septických biomarkerů monitorovat a v případě presepsinu jsou hodnoty > 500 ng/l vždy podezřelé, hodnoty > 1 000 ng/l vyžadují velkou pozornost. To potvrzuje práce brněnských autorů, kteří sledovali dynamiku změn CRP, PCT a presepsinu u zemřelých a přežívajících pacientů. Koncentrace PCT a presepsinu byly u přežívajících septických pacientů významně nižší v prvním dnu, v maximální hodnotě a na konci hospitalizace v porovnání se zemřelými pacienty. Hodnoty CRP se naproti tomu mezi přežívajícími a zemřelými nelišily [24]. Další údaje o interpretaci presepsinu přináší rovněž práce v tomto čísle časopisu [25].

Jaký je význam presepsinu ve speciálních situacích?

Všechny 4 uvedené septické markery jsou zvýšeny v rámci syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome). Např. u odpovědi organismu na operační zákrok je toto ovlivnění nejnižší u presepsinu a nejvyšší u IL6, v případě nekomplikovaného průběhu bez infekce nebo sepse se kon-

centrace presepsinu, IL6 a PCT normalizují do 3. dne, v případě CRP může zvýšení přetrvávat i více než týden. Velké zvýšení hodnot PCT přináší aplikace antitymocytárního globulinu nebo kortikosteroidů v rámci indukční imunosupresivní léčby u transplantací solidních orgánů. Naopak snížení hodnot po indukční léčbě lze pozorovat u IL6 a CRP, které jsou ovlivněny nejen ATG a kortikosteroidy, ale také baziliximabem nebo rituximabem. Presepsin nebývá indukční imunosupresivní léčbou ovlivněn.

Vliv renálních funkcí nebyl spolehlivě doložen. Rozhodovací limity jsou pravděpodobně vyšší, ale schopnost identifikovat pacienty s infekcí nebo sepsí je u presepsinu zachována.

Vlivy hemodialýzy, použití mimotělního oběhu, extrakorporální oxygenace nebo implantace VAD (Ventricular Assist Device) na koncentrace infekčních biomarkerů nebyly rovněž spolehlivě doloženy. Zdá se ale, že spolehlivost všech biomarkerů včetně presepsinu v těchto situacích klesá [26].

Závěr

Presepsin je nový biomarker infekce a sepse, jehož koncentraci v krvi/plazmě lze stanovit u lůžka nebo v laboratoři spolehlivou analytickou metodou s variačním koeficientem < 10 % v dlouhodobém sledování. Experimentálně zjištěná intraindividuální biologická variabilita presepsinu (22,3 %) spolu s interindividuální variabilitou (20,8 %) poskytují index individuality 1,07 s možností využít referenční meze. Podle hodnoty RCV se při opakovaných vyšetřeních za zvýšenou hodnotu považuje koncentrace o 72 % vyšší než předchozí. Tato změna je větší než u PCT (RCV kolem 40 %) a nižší než u IL6 a CRP (RCV kolem 110 %). Většina literárně udávaných referenčních mezí presepsinu nebyla stanovena adekvátními postupy a za referenční rozmezí lze považovat pro evropskou populaci hodnoty do 180 ng/l. Použití univerzálních cut-off hodnot všech infekčních biomarkerů není oprávněné, protože v průběhu onemocnění se optimální diskriminační hodnoty mění, méně se riziko nebo pravděpodobnost infekce anebo sepse, vliv má antibiotická terapie a další interferující vlivy. Nutné je použití více biomarkerů a sledování vývoje jejich koncentrací v čase.

Poděkování

Za technickou asistenci děkujeme Jitce Komrskové, Martině Matouškové, Vladimíře Smrzkové, Štěpánce Strnadové, Michaelae Tetourové, Tereze Vackové a Jiřímu Vymětalíkovi.

Práce byla podpořena z grantu MZ ČR číslo AZV MZ 15–27579A.

Literatura

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.

2. Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest* 2016; 149(5): 1117–1118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.653>>.

3. Jabor A, Kubiček Z, Fraňková S et al. Enhanced liver fibrosis (ELF) score: Reference ranges, biological variation in healthy subjects, and analytical considerations. *Clin Chim Acta* 2018; 483: 291–295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.027>>.

4. Jabor A, Kubiček Z, Komrsková J et al. Within-subject biological variation of pairs of heavy/light immunoglobulin IgM chains (HLC IgM κ and λ) is low and requires monitoring: A comparison with HLC IgA, HLC IgG, and free light immunoglobulin chains (FLC) in healthy subjects. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 311–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.023>>.

5. Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53(5): 313–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10408363.2016.1150252>>.

6. Franeková J, Sečník P, jr., Lavříková P et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31(1): e12870. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/ctr.12870>>.

7. Westgard biobase. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Dostupné z WWW: <<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>>. (Přečteno 28.12.2018).

8. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004; 50(10): 1878. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2004.037275>>.

9. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria for systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17(6): 764–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>>.

10. Givarrina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25(1): 64–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2015.007>>.

11. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N et al. Serum presepsin levels are not elevated in patients with controlled hypertension. *Int J Hypertens* 2018; 8954718. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/8954718>>.

12. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta* 2014; 427: 34–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.019>>.

13. Spanuth E, Ebel H, Ivandic B et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab – EuroMedLab, Berlin, 2011. Poster 0333. Dostupné z WWW: <http://medi-lab.hu/doc/Poster_sCD14-ST.pdf>.

14. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T et al. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(10): 2053–2062. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2013-0061>>.

15. Tate JR, Yen T, Jones GR. Transference and validation of reference intervals. *Clin Chem* 2015; 61(8): 1012–1015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.243055>>.

16. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guidelines. 3rd ed. CLSI: Wayne (USA) 2008. Dostupné z WWW: <https://clsi.org/media/1421/ep28a3c_sample.pdf>.

17. Godnic M, Stubljär D, Skvarc M et al. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST–presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU). *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(13–14): 521–527. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-015-0719-5>>.

18. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17(4): R168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc12847>>.

19. Ishikura H, Nishida T, Murai A et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care* 2014; 18(1): R19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13700>>.
20. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014; 18(5): 507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z>>.
21. Romualdo LG, Torrella PE, González MV et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem* 2014; 47(7–8): 505–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.02.011>>.
22. Kweon OJ, Choi JH, Park SK et al. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J Crit Care* 2014; 29(6): 965–970. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.06.014>>.
23. Zheng Z, Jiang L, Ye L et al. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2015; 5(1): 48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0089-1>>.
24. Beňovská M, Bučková D, Petříková D et al. Presepsin jako diagnostický a prognostický nástroj při posuzování sepse. *Klin Biochem Metab* 2015; 23(3): 89–94. Dostupné z WWW: <<http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-3/KBM-3-2015-89-Benovska.pdf>>.
25. Káňová M, Dobiáš R, Liszková K et al. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitř Lék* 2019; 65(7–8): 497–505.
26. Kettner J, Holec M, Franekova J et al. Procalcitonin Dynamics after Long-Term Ventricular Assist Device Implantation. *Heart Lung Circ* 2017; 26(6): 599–603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.014>>.

MUDr. Janka Franeková, Ph.D.

✉ jafa@ikem.cz

Oddělení klinické biochemie, pracoviště laboratorních metod IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 4. 1. 2019

Přijato po recenzi 6. 2. 2019

Presepsin v diagnostice sepse

Marcela Káňová^{1,2,3}, Radim Dobiáš^{4,5}, Kateřina Lísková¹, Michal Frelich^{1,2}, Renata Ječmínková⁶, Roman Kula^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

³Ústav fyziologie a patofyziologie LF OU, Ostrava

⁴Centrum klinických laboratoří, oddělení bakteriologie a mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

⁵Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

⁶Oddělení centrálního příjmu, Urgentní příjem FN Ostrava

Souhrn

Sepse je celosvětově stále jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Je vyvolána nepřiměřenou zánětovou reakcí organismu na přítomnost infekčního agens. Sepsí je od neinfekční příčiny systémové zánětové odpovědi organismu často velmi obtížné odlišit. Včasné rozpoznání infekčního původu může dramatickým způsobem ovlivnit průběh onemocnění a snížit úmrtnost. To je hlavním důvodem, proč jsou v klinické praxi potřebné rychlé, spolehlivé a pro sepsi specifické biomarkery. Presepsin (sCD14-ST) je jedním z perspektivních biomarkerů, jehož hladina narůstá v odpovědi na mikrobiální invazi. CD14 (Cluster of Differentiation 14) je glykoprotein exprimovaný v membránách monocytů a makrofágů. Slouží především jako koreceptor pro navázání komplexu lipopolysacharidu a lipopolysacharid vázícího proteinu a následně aktivuje zánětlivou kaskádu. Během zánětlivé reakce je do plazmy odštěpen sCD14-ST, známý jako presepsin. Cílem tohoto sdělení je definovat význam presepsinu v diagnostice sepse, v posouzení její závažnosti, ve sledování účinnosti terapeutických intervencí a také zhodnocení jeho prognostického významu.

Klíčová slova: biomarkery – diagnostika – presepsin – seps

Presepsin in the diagnostics of sepsis

Summary

Sepsis remains one of the most common causes of death worldwide. It is caused by a complex of inadequate host responses to infection. It is also often difficult to distinguish sepsis from a non-infectious cause of systemic inflammatory response syndrome. Early identification of an infectious origin may dramatically help to improve the outcome and reduce mortality. That is the main reason why clinicians need fast, reliable and specific biomarkers for recognition of sepsis. Presepsin (sCD-14ST) is one of promising biomarkers, the level of which increases in response to a microbial infection in the host. As a glycoprotein expressed in the membranes of monocytes and macrophages, CD14 (cluster of differentiation 14) serves especially as a co-receptor of the lipopolysaccharide-lipopolysaccharide binding protein complexes, and activates the inflammatory cascade. Consequently, during the inflammatory reaction, sCD14-ST, known as presepsin, is cleaved away from plasma. The objective of this article is to determine the diagnostic value of presepsin in the diagnostics of sepsis, assessing its severity, and monitoring the effectiveness of therapeutic interventions, and to establish the prognostic value of this biomarker.

Key words: biomarkers – diagnostics – presepsin – sepsis

Úvod

Sepse, dle aktuální definice život ohrožující orgánová dysfunkce vyvolaná dysregulovanou reakcí organismu na infekci, je nadále jednou z nejčastějších příčin úmrtí kriticky nemocných pacientů [1]. Vyskytuje se u 6 % všech hospitalizovaných pacientů, se stárnoucí populací její incidence stoupá a u kriticky nemocných je sepsí postižena téměř čtvrtina pacientů. Přes pokroky

a narůstající poznatky o patofyziologii, rizikových faktorech i terapii si seps neustále udržuje vysokou mortalitu (30% mortalita). Při progresi stavu k multiorgánovému selhávání dosahuje mortalita až 50 % [1–3].

Kritickým faktorem, který rozhoduje o přežití pacientů se sepsí, je včasná diagnóza, stabilizace krevního oběhu a podání empirické antibiotické terapie. Při klinickém podezření na sepsi dle qSOFA (quick Subsequent

Organ Failures Assessment): hypotenze se systolickým tlakem < 100 mm Hg, tachypnoe s dechovou frekvencí > 22 dechů/min a GCS (Glasgow coma scale) < 15, ale také při slabosti, zmatenosti, deliriu, je nutné odlišit sepsi od neinfekčních příčin systémové zánětové reakce. Toto odlišení je u pacientů kriticky nemocných v celé řadě případů velmi obtížné. Zlatým standardem diagnostiky infekce zůstávají mikrobiologické kultivace, které jsou však časově náročné. Navíc až 30 % hemokultury je falešně negativních pro nepřítomnost bakteriémie v době odběru. Ještě méně jsou spolehlivé hemokultury u kandidemií, u nichž může dosahovat falešná negativita až 50 %. Ani na nové metody mikrobiologické diagnostiky, jako jsou identifikace původce bakteriálních a mykotických infekcí pomocí hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF) nebo molekulárně-biologické metody (PCR) nelze při časném zahájení léčby v klinické praxi spoléhat [1,3,4].

Má-li být zahájena antibiotická (ATB) terapie sepse co nejdříve, jsou potřebné časnější senzitivní biomarkery přítomnosti infekčního agens, které budou současně dostatečně specifické a omezí nadužívání ATB u stavů s neinfekční etiologií. Měly by být levné, případně dostupné bed-side metodou. Navíc by měly umožnit posouzení efektivity antibiotické léčby, řídit její délku a odhadnout prognózu pacientů [5–7]. Byla již testována řada biomarkerů, nicméně zatím žádný z nich nesplňuje veškerá kritéria.

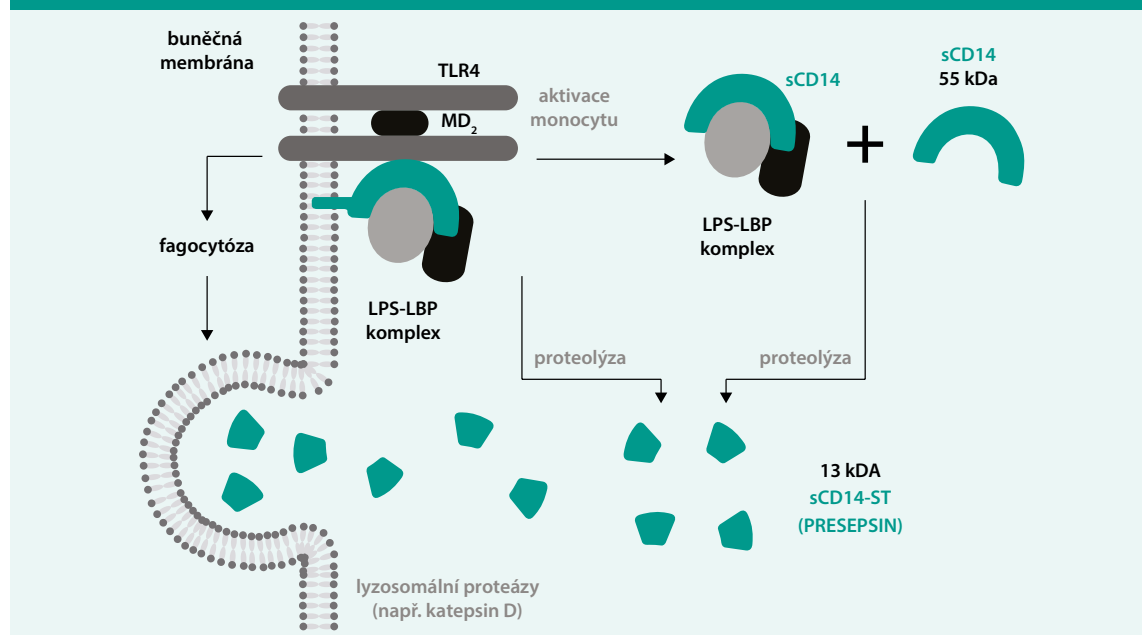
Patofyziologie presepsinu (sCD14-ST)

Po průniku infekčního agens do tkáně je vrozený imunitní systém první linií k obraně organismu. Buňky mo-

nocyto-makrofágové řady jsou vybaveny na povrchu membrán receptory k rozpoznání povrchových antigenů mikroorganismu. Po jejich navázání dochází k aktivaci cytokinové odpovědi, fagocytózy a dalších mechanismů určených k likvidaci mikroorganismů. Jde o nejrychlejší a velmi účinnou obrannou reakci při mikrobiální invazi [8].

Cluster of differentiation (CD14) je 55 kDa protein, který má nezastupitelnou roli při **rozpoznání infekčního agens buňkami vrozené imunity** (zvláště monocytů, makrofágů). Slouží k rozpoznání PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), povrchových antigenů infekčního agens. Citlivě reaguje na přítomnost lipopolysacharidu (LPS) gramnegativních bakterií, peptidoglykanu grampozitivních bakterií, chitinu a β -glukanu (BDG) mykotických agens. CD14 funguje jako koreceptor Toll-like receptorů (TLR4, TLR2) plnicích funkcí hlavních PRR (Pattern Recognition Receptors). Po průniku gramnegativních bakterií do krve se LPS v plazmě naváže na lipopolysacharid vázící protein (Lipopolysaccharide Binding Protein – LBP). Tento komplex se naváže na CD14 a ve spolupráci s receptorem TLR4 je zahájen přenos signálu intracelulárně. Obdobně je peptidoglykan vázán koreceptorem CD14 a předložen TLR2 [9]. V případě mykotických agens se na rozpoznání podílí TLR2 i TLR4. β -glukanový receptor dektin 1 se váže na TLR2 [9]. Po fázi rozpoznání PAMPs je k aktivaci intracelulární signální kaskády nutná spolupráce TLR s adaptivními proteiny. TLR4 reaguje se všemi čtyřmi známými adaptivními proteiny (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF). Aktivuje se prozánětlivá kaskáda s přesunem NF κ B (nukleár-

Schéma. Mechanismus sekrece a hlavní funkce presepsinu, podle MITSUBISHI CHEMICAL EUROPE GmbH



mCD14 – membranózní CD14 **sCD14** – solubilní CD14 **sCD14-ST** – solubilní CD14 subtype (presepsin) **LPS** – lipopolysacharid **LBP** – lipopolysacharid vázící protein/Lipopolysaccharid Binding Protein **TLR4** – Toll-like receptor 4 **MD₂** – koprotein TLR

ního faktoru kB) do jádra s transkripcí genů pro syntézu prozánětlivých cytokinů. Imunitní buňky fagocytyují navázané mikrobiální partikule (schéma).

Po aktivaci buněk je z akcesorního proteinu v membráně (mCD14) monocytů, makrofágů proteolyticky odštěpen 13 kDa dusíkatý konec proteinu, solubilní CD14 (sCD14). V plazmě je modifikován proteázami na sCD14-ST (subtyp), označovaný jako **presepsin**, který je možné měřit [8–12]. Patofyziologicky má presepsin jednoznačně spojitost s přítomností infekčního agens, endotoxinu. Nejcitlivěji reaguje na LPS, nejvyšších hodnot tak dosahuje u gramnegativních sepsí [8–13].

Kromě hlavní funkce jako koreceptoru PRR (Pattern Recognition Receptors) v obraně organismu proti infekci se CD14 podílí i na řadě metabolických regulací k produkci energetických zásob během infektu a obnově homeostázy po tkáňovém poškození. Role presepsinu v metabolických regulacích jsou pochopeny jen částečně a otevírají široké pole výzkumů v jeho roli v průběhu chronického zánětu na rozvoji obezity, inzulinové rezistence, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění [10–12,14,15].

Kinetika presepsinu a cut-off hodnoty

Presepsin je indikátorem aktivace myelomonocytárních buněk infekčním agens. Membránový (mCD14) na povrchu buněk je proteázami štěpen za vzniku solubilního sCD14-ST, v krvi lze presepsin detekovat. Na přítomnost endotoxinu reagují sekrecí sCD14 kromě myelomonocytárních buněk citlivě také hepatocyty, buňky v ledvinách a plicích [9,16]. Presepsin je detekovatelný již za hodinu po expozici endotoxinem s maximální hladinou za 3 hod po expozici [17,18], což je rychleji než v případě prokalcitoninu (PCT) se začátkem vzestupu za 2–4 hod po expozici [19] nebo u C-reaktivního proteinu (CRP) s pozdním vzestupem za 12 hod, maximem za 20–72 hod [20]. Rovněž biologický poločas je kratší, u presepsinu 5 hod oproti PCT s poločasem 20–24 hod [17]. Tyto vlastnosti vytvářejí předpoklady pro využití presepsinu jako časného laboratorního biomarkeru sepse, a díky jeho krátkému biologickému poločasu umožní rychle detekovat účinnost nasazené antibiotické léčby. Jak presepsin, tak i PCT je možné použít k ukončení antibiotické terapie při poklesu jejich hladin o více než 80 % dosaženého maxima (u PCT pod 0,5 µg/ml) [17–23].

Presepsin je u zdravých jedinců přítomen ve velmi nízké koncentraci. Referenční interval v práci italských autorů [24] změřený u 200 zdravých jedinců bez známek zánětlivé reakce dosahuje hodnot **55–184 pg/ml** s nepatrným rozdílem mezi muži a ženami. U nemocných se systémovou zánětovou odpovědí jsou hodnoty podstatně vyšší [21,26–28]. Podobně jako u PCT, hladina presepsinu narůstá s věkem pacientů [17,21,22] a je vyšší také u novorozenců [30].

Jaká **hodnota cut-off** je diagnostická pro rozvoj sepse? Nejvyšší senzitivita (87,8 %) a specifita (81,4 %) byla prokázána v multicentrických studiích pro cut-off hodnotu 600 pg/ml. Nižší hodnoty sice zvýšily senziti-

vitu testu, nicméně specifita klesla. Presepsin je i parametrem s dobrou negativní predikční hodnotou, hladiny < 200 pg/ml prakticky vylučují systémovou infekci a u hladin < 300 pg/ml je systémová bakteriální infekce rovněž velmi nepravděpodobná. Vyšší hodnoty než u SIRS infekční etiologie (jednoduché infekce) dosahuje presepsin u sepse, u níž imunitní odpověď na infekční agens vede k rozvoji orgánových selhávání. Nejvyšší hladina je dosahována u septického šoku. Hodnoty $\geq 1\,000$ pg/ml odpovídají SOFA skóre ≥ 8 s dobrou prognostickou funkcí progrese sepse k rozvoji septického šoku s multiorgánovým selháváním [3,19–22].

Presepsin, přes vyšší medián hladin u zdravých novorozenců, citlivě reaguje na přítomnost infekce a jeho nárůst je rychlejší než u CRP. Oba parametry v kombinaci jsou skvělými markery k diagnostice novorozeneckých sepsí. PCT zde využití nemá, neboť jeho hladina v prvních dnech výrazně kolísá v závislosti na gestačním a postnatálním věku. Cut-off hodnota presepsinu k rozlišení novorozenecké sepse je 1 066 pg/ml (senzitivita 89,2 % a specifita 63,4 %) [30–32].

Diagnostický a prognostický význam presepsinu

Jednou z nejznámějších prací, v níž byl sledován význam biomarkerů sepse, je italská multicentrická randomizovaná studie ALBIOS publikovaná v roce 2015. Hlavním cílem této studie bylo srovnání efektivity resuscitace septického šoku pomocí albuminu a krystaloidních roztoků u 997 septických pacientů (albumin nezlepšil přežití 28. ani 90. den, ale zlepšil hemodynamickou odezvu u pacientů v septickém šoku). Vedlejším cílem bylo sledování významu presepsinu jako ukazatele sepse, zmapování vztahu mezi cirkulující koncentrací presepsinu a odpovědí organismu na infekci, odpovědí na antibiotickou terapii a také zjištění vztahu mezi koncentrací presepsinu a mortalitou. Jeho plazmatická hladina byla kontrolována 1., 2. a 7. den. Byl zjištěn vztah přímé úměry mezi hladinou endotoxinu a hladinou presepsinu. Nejvyšší hladiny dosahuje presepsin u gramnegativních sepsí, následuje reakce na peptidoglykan gram pozitivních bakterií, nižší hladiny byly viděny u kvasinkových infekcí, vláknitých hub a nejméně reagoval u virových infekcí. Vyšší hladiny presepsinu byly zjištěny u intraabdominálních a močových infekcí než u pneumonií. Dle jeho hladin bylo možné kontrolovat účinnost antimikrobiální léčby. Nejčastější příčinou neklesající hladiny či naopak nárůstu presepsinu byla nevhodně zvolená empirická antibiotická terapie u rezistentních gramnegativních sepsí. Pacienti s poklesem hladin 7. den měli negativní hemokultury nebo pozitivní hemokulturu a správně zvolenou ATB terapii [13]. Při poklesu hladin presepsinu o > 38 % v prvních 7 dnech byla správně zvolená empirická ATB terapie potvrzena u 92,3 % pacientů dle hemokultur a 79,3 % dle kultivací z předpokládaného zdroje infekce ve srovnání s jeho menším poklesem a horší shodou ATB terapie (81 % dle hemokultur, 75,5 % dle kultivací).

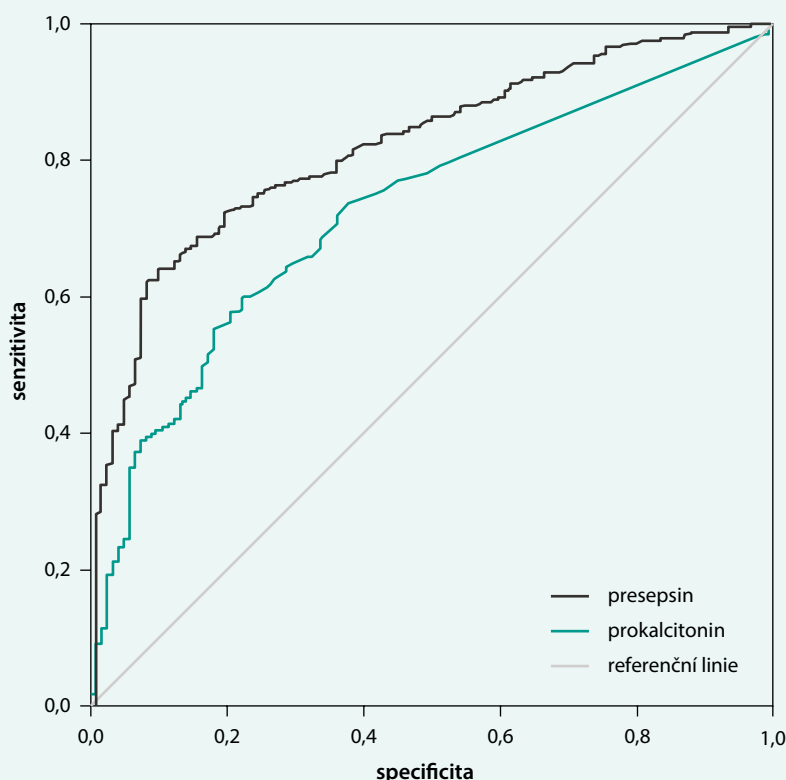
Zajímavým zjištěním v ALBIOS studii bylo srovnání dynamiky PCT a presepsinu u přežívajících a nepřežívajících pacientů. Prokalcitonin měl v obou skupinách klesající tendenci, což signalizuje efektivitu antimikrobiální léčby v obou skupinách pacientů. Naopak presepsin měl klesající tendenci pouze u pacientů přežívajících a u nepřežívajících setrval na hodnotách $> 2\,000$ pg/ml. Znamená to (dle názoru autorů), že presepsin má potenci odrážet také efektivitu dalších terapeutických intervencí, ne jen antibiotické léčby. Jinými slovy, „rozevření nůžek“ mezi hodnotami presepsinu a PCT může být důvodem k zamyšlení, jestli u konkrétního pacienta se sepsí neexistuje, kromě zvládnutí infekce, ještě další závažný problém potenciálně schopný ovlivnit jeho prognózu.

Druhým významným poznatkem byla korelace presepsinu se SOFA skóre. Výše hladiny presepsinu odráží závažnost orgánových dysfunkcí. Vyšší hladiny u renální dysfunkce mohou souviset s horší clearance 13 kDa presepsinu. Vyšší hladiny dosahuje také u porušené mikrocirkulace, u pacientů s trombocytopenií, v souvislosti s poruchou koagulace a u jaterní insuficience. Toto je zásadní limitace samostatně hodnoceného presepsinu jako jediného biomarkeru sepse, neboť porucha mikro-

cirkulace je neodmyslitelná u všech kriticky nemocných pacientů [11,13]. Konečně, potvrzují to i poslední metaanalýzy, které doporučují neužívat presepsin v diagnostice sepse samostatně, ale kombinovat jej s dalšími biomarkery [5,6]. Na druhé straně, všechny tyto abnormality (selhávání jater, ledvin, trombocytopenie) jsou projevem závažnosti systémové zánětové odpovědi, kterou zvýšená hodnota presepsinu spolehlivě odráží.

V Manheimské studii, která hodnotila diagnostický a prognostický význam presepsinu u 116 pacientů přijatých s diagnózou SIRS, sepse, těžké sepse a septického šoku na interní JIP (studie před novou definicí sepse), prokázal presepsin skvělé schopnosti v diagnostice sepse při sledování v prvním týdnu po přijetí. Umožnil určovat závažnost sepse po celou dobu sledování (odběr 1., 3., a 8. den po přijetí), na rozdíl od PCT, který potvrdil diagnostické schopnosti jen při přijetí, nicméně v dalším průběhu sepse a pobytu na JIP sledování jeho hladin neumožnilo rozlišit vývoj závažnosti stavu. Z této studie vycházejí hodnoty cut-off presepsinu pro sepsi ≥ 530 pg/ml, těžkou sepsi ≥ 600 pg/ml a septický šok ≥ 700 pg/ml. Diagnostická přesnost presepsinu dosáhla 82 % s nízkou falešnou pozitivitou i negativitou (senzitivita 91 %, specificita 77 %, pozitivní/negativní predikční hodnota: PPV

Graf 1. ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) - grafické vyjádření diagnostických schopností poměru senzitivity a specificity



AUC: presepsin 0,820 (95 % konfidenční interval – CI: 0,784–0,856) PCT 0,724 (95 % konfidenční interval: 0,680–0,769)

74 %, NPV 92 %). Presepsin signifikantně klesl jen u pacientů, kteří se v následujícím období uzdravili. Hladina PCT klesala i u pacientů, kteří zemřeli. Byla pozorována korelace presepsinu s APACHE II, SOFA skóre [26].

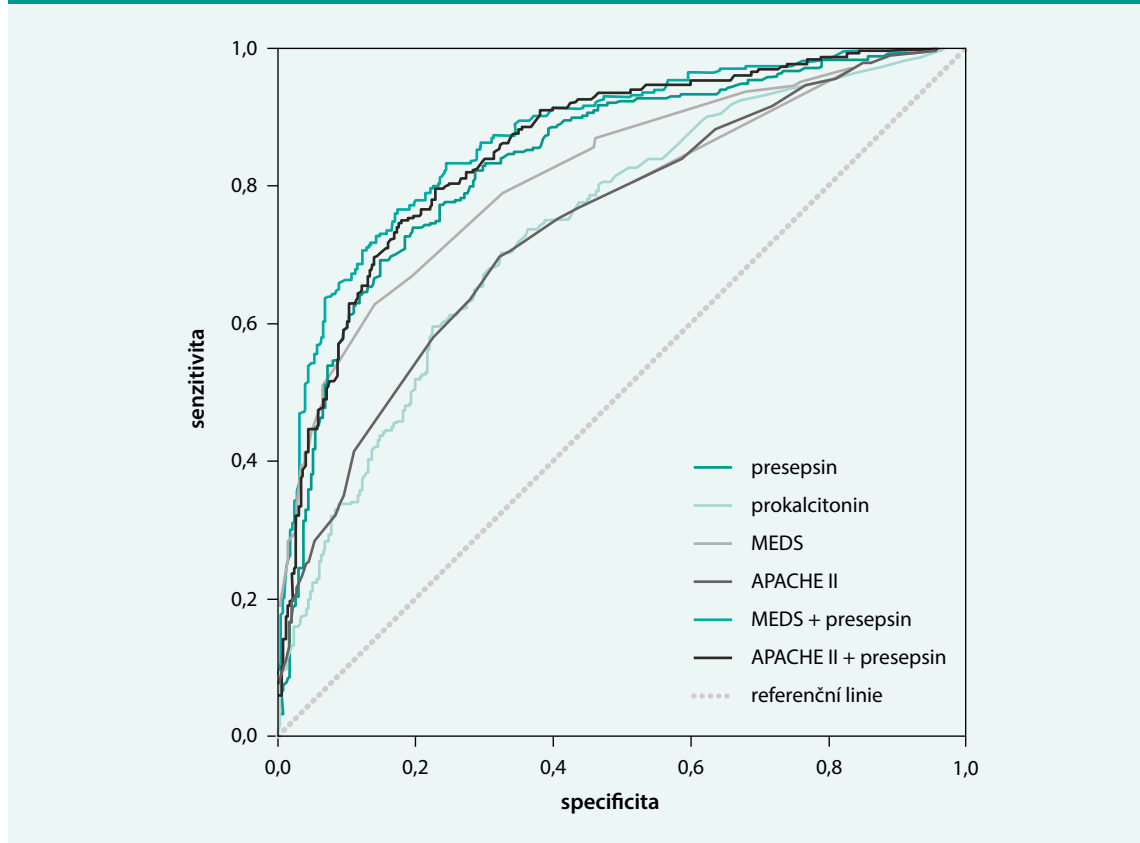
Z posledních dvou metaanalýz, které hodnotily studie publikované do roku 2017 zabývající se **diagnostickou přesností** presepsinu v diagnostice sepse, vyplývá jeho dostatečná senzitivita (**0,84; 0,83**), **specifita (0,76; 0,78)** a **diagnostická přesnost (AUC = 0,88)**. Malý pozitivní (3,9 a 4,6) a negativní (0,21 a 0,22) pravděpodobnostní poměr (positive and negative likelihood ratios) však není dostatečně suficientní k detekci nebo vyloučení sepse, má-li být užit samostatně. Presepsin je efektivním diagnostickým testem sepse, jeho předností se jeví včasná diagnostika. Je vhodné jej kombinovat s dalším biomarkerem [5,6].

Na druhé straně má presepsin **jedinečný prognostický význam**. Jeho prognostickou úlohu hodnotila řada studií srovnávajících prognostickou přesnost presepsinu a PCT u pacientů přijatých na oddělení urgentního příjmu (UP) se systémovou zánětovou reakcí (SIRS) infekční i neinfekční etiologie [26–28]. Z výsledků vyplývá, že presepsin umožňuje zohlednit prognózu pa-

cienta již v úvodu hospitalizace, předpovědět rozvoj šokového stavu, orgánových dysfunkcí, morbiditu a mortalitu. Ve studii Liu et al u 859 kriticky nemocných přijatých na UP je presepsin hodnocen jako hodnotný biomarker pro časnou diagnostiku sepse. Jeho prognostický význam převyšuje jednoznačně prognostický význam PCT (graf 1 a graf 2). Tento význam presepsinu ještě zvýšila kombinace s dalším prognostickým skóre APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) nebo MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [27].

Na rozdíl od PCT, jehož prognostické schopnosti prokázaly starší metaanalýzy [33,34], presepsin se jako relativně nový biomarker dočkal metaanalytického zhodnocení až nedávno. V roce 2018 byla publikována metaanalýza [35], do které bylo zavazato 10 studií celkem s 1 617 pacienty. Hladina presepsinu odebraného v prvních 24 hod byla signifikantně vyšší u nepřeživších. Zahrnuté studie však prokázaly značné rozdíly v hodnotách cut-off. Ve studiích probíhajících po roce 2016 jsou uváděny vyšší hladiny presepsinu. Je to zřejmě odrazem nové definice sepse [1], dle níž sepse není jen SIRS infekční etiologie, nýbrž jde o dysregulovanou odpověď

Graf 2. ROC pro presepsin, prokalcitonin (PCT), MEDS skóre a APACHE II skóre. Upraveno podle [25]



ROC: presepsin 0,840 (95 % CI: 0,809–0,872) PCT – 0,741 (95 % CI: 0,703–0,779) MEDS – 0,818 (95 % CI: 0,785–0,851) APACHE II skóre 0,744 (95 % CI: 0,706–0,782) MEDS + presepsin – 0,875 (95 % CI: 0,848–0,901) APACHE II skóre + presepsin 0,858 (95 % CI: 0,829–0,887)

organizmu na infekci spojenou se život ohrožujícím orgánovým selháním. Jinými slovy, nová definice sepse popisuje podstatně závažnější stav, což logicky navyšuje diskriminační cut-off hodnoty presepsinu. Vzhledem ke komplexní patofyziologii sepse se jeví jako přínosný multimarkerový přístup (PCT, presepsin, galectin-3) [36].

Srovnání jednotlivých biomarkerů sepse, hlavní výhody, limitace

Přes vývoj diagnostických setů zatím není v denní praxi dostupný přímý průkaz bakterií a mykotických agens, zbývá tedy diagnostika sepse na nepřímém průkazu interakce organismu s infekčním agens. Nejpoužívanější PCT a CRP jsou však jen „nepřímí svědkové“ této interakce. Jsou jako proteiny akutní fáze produkovány po stimulaci IL6 v játrech, PCT je navíc uvolňován monocyty, tukovými buňkami, dále ve střevě, plicích, ledvinách a svazech. CRP je vysoce senzitivní, ale málo specifický k infekci. CRP reaguje povšechně na zánět infekční i neinfekční etiologie. Kromě toho vzestup je zpožděný. PCT je více specifický k bakteriální infekci, ale také je možnost falešné pozitivita PCT u těžkého traumatu, popálenin, velkých chirurgických výkonů, tedy obecně u závažné systémové zánětlivé reakce. PCT reaguje kromě PAMPs, povrchových znaků mikroorganismů vzestupem i na DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) uvolňovaných do cirkulace právě při traumatu, ischemii-reperfuzi, pankreatitidě atd. Snahou je získání biomarkeru specificky reagujícího na invazi mikroorganismu.

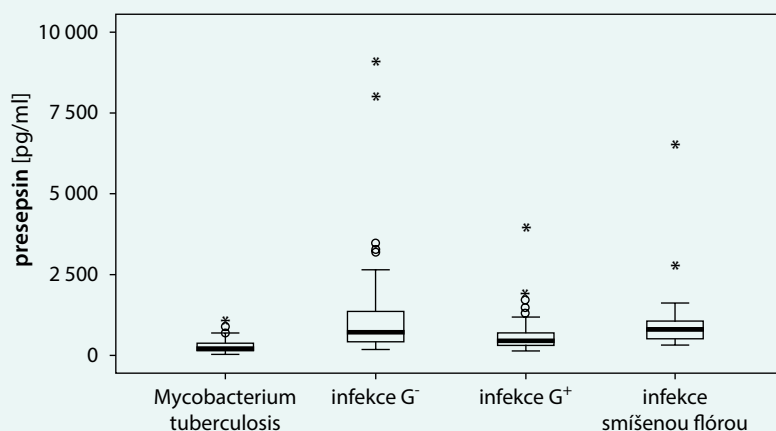
Presepsin je indikátorem aktivovaných monocytů/makrofágů, produkován je v iniciační fázi infekce a mohl by být jedním z těchto specifických biomarkerů [36,37]. Jak již bylo řečeno, nejcitlivěji reaguje a nejvyšších hodnot dosahuje u gramnegativních (G^-) sepsí, následovaných grampozitivními (G^+) a mykotickými patogeny. Jde o obdobnou citlivost jako u PCT, v práci Brodské et al [38] dosahuje medián PCT u G^- sepsí 8,9 ng/ml, G^+ 0,73 ng/ml, mykotických sepsí 0,58 ng/ml. U presepsinu jsou udávány hodnoty s velkým rozptylem, jistě

v závislosti na tíži onemocnění. V práci Lu et al [39] je udáván medián presepsinu u G^- sepsí 1 128 pg/ml, G^+ 1 070 pg/ml, smíšených sepsí 1 757 pg/ml, mykotických 922 pg/ml. Ještě větší rozptyl ukazuje graf 3.

Kromě odlišné senzitivity a specifity v diagnostice sepse je třeba mít na paměti i hlavní **limitace jednotlivých biomarkerů sepse**. Nebezpečnější než falešná pozitivita u neinfekční systémové zánětlivé reakce jsou stavy s falešně negativními výsledky, u nichž nezahájíme antibiotickou terapii. U presepsinu chybí mCD14 při buněčných imunodeficitních stavech (leukopenie), u PCT je nutné počítat s omezením produkce u jaterní insuficience. Nicméně u imunosuprimovaných pacientů po podání antithymocytárního globulinu (ATG) po transplantaci srdce se presepsin jevil jako přínosný marker v diagnostice sepse. Na rozdíl od PCT nebyl ovlivněn podáním ATG [41].

Naopak falešně vyšší hodnoty u presepsinu nacházíme u poklesu glomerulární filtrace (GFR), především v pokročilých stádiích renální insuficience. Rozdělíme-li pacienty dle poklesu GFR do 5 kategorií: **G1** GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m³, **G2** GFR 60–90 ml/min/1,73 m³, **G3** GFR 30–60 ml/min/1,73 m³, **G4** GFR 15–30 ml/min/1,73 m³ a **G5** GFR ≤ 15 ml/min/1,73 m³, s klesajícím GFR narůstá presepsin (medián) následovně: **G1 + G2**: 69,8 (60,8–85,9) pg/ml, **G3**: 107 (68,7–150,0) pg/ml, **G4**: 171 (117,0–200,0) pg/ml, **G5**: 251 (213,0–297,5) pg/ml. U anurických chronicky hemodialyzovaných (HD) pacientů byly měřeny hladiny odpovídající septickým pacientům s mediánem presepsinu 1 160 (1 070,0–1 400,0) pg/ml [42]. Podle studie Nakamury et al [43] je presepsin spolehlivým parametrem sepse u non-AKI (Acute Kidney Injury) pacientů a také u pacientů s méně závažným ledvinovým postižením. Vhodnější než stanovení jednotlivé hodnoty biomarkeru je sledování jeho dynamiky. Včasná diagnostika septické ataky po zahájení HD je stále výzvou. Japonští lékaři zkoumali ovlivnění hladiny presepsinu v průběhu HD dle použitého průtoku dialýzátu a typu membrány. Molekulární váha preseps-

Graf 3. Hladiny presepsinu u pacientů s pneumonií dle různých patogenů. Upraveno podle [40]



sinu je 13 000 kDa, lehce vyšší než β_2 -mikroglobulinu (β_2 -MG) s 11 800 kDa. Potvrdila se eliminace presepsinu při použití dialyzační membrány s clearance β_2 -MG ≥ 50 ml/min (ve 2. hod removal ratio $42,8 \pm 7,9$ %, ve 4. hod $58,8 \pm 18,4$ %). Při hemodialýze membránou s clearance β_2 -MG < 30 ml/min presepsin narůstal, k eliminaci presepsinu pravděpodobně nedocházelo [44]. S diagnostickým použitím presepsinu se tak pohybujeme v mnohem vyšších cut-off hodnotách, které zatím nejsou přesně stanoveny. Ještě větší neznámou je eliminace presepsinu během CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy). V jejím průběhu jsou PCT i CRP signifikantně eliminovány a vzhledem k velikosti molekuly presepsinu lze také očekávat značnou eliminaci konvekci v součinnosti s adsorpcí membránou [45].

Z uvedených limitací jednotlivých biomarkerů plynou vhodné kombinace pro diagnostiku sepse. U septických pacientů s hepatální insuficiencí je vhodné zvolit kombinaci CRP a presepsinu. Naopak u renální insuficience je lépe zkombinovat CRP s PCT. Při vývoji MODS musíme kombinovat všechny 3 nejčastější parametry, důsledně sledovat jejich dynamiku a výsledky interpretovat s přihlédnutím k orgánovým dysfunkcím [37,46,47].

Presepsin se ukázal být velmi vhodným markerem k diagnostice pooperačních infekčních komplikací. Ze studie Novelli et al [48] vyplývá jeho přínos v pooperační diagnostice sepse u pacientů po transplantacích (8krát játra, 8krát ledviny, 1krát plíce) a 13 pacientů po rozsáhlých břišních operacích. Na rozdíl od často používaného CRP a PCT, není presepsin nespecificky falešně zvýšen pooperačně, ani jako reakce na velké tkáňové trauma. Jeho využití se jeví také ve sledování leaku gastrointestinálních anastomóz (senzitivita 100 %, specifická 98,6 %) [49]. Výhodnější je i u pacientů s malobuněčným karcinomem plic nebo medulárním karcinomem C-buněk štítné žlázy. U těchto pacientů může být hladina prokalcitoninu zvýšena bez přítomnosti infekčního agens. Pro všechny biomarkery však jednoznačně platí, že jejich význam je pouze doplňující ke klinickému obrazu.

Metodika stanovení, PATHFAST

Presepsin objevený Yaegashim je jako marker znám již od roku 2004, ale v té době byl určován zdlouhavě metodou ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). V současnosti je jeho velkou výhodou možnost určení jeho hladiny přímo u lůžka nemocného. Metodou chemiluminiscenční enzymatické imunoanalýzy (CLEIA) probíhající ve 4 fázích (imunoreakce, separace, enzymová reakce, detekce) je výsledek k dispozici do 15 min. Od roku 2011 je komerčně dostupný analyzátor PathFast japonské firmy Mitsubishi. Ovládání je velmi jednoduché. Přístroj vyšetří až 6 vzorků 100 μ l z plné krve, séra či plazmy současně [50].

Závěr

Sepse není jednoduchým infekčním onemocněním, nýbrž dysregulovanou odpovědí hostitelského organi-

zmu na komplexní zánětlivý proces vyvolaný infekčním agens. Presepsin je tak díky odlišnému patofyziologickému mechanismu vzniku (ve srovnání v PCT, IL6, CRP) spojenému s bakteriální fagocytózou novým zajímavým biomarkerem v laboratorní diagnostice sepse. Při znalostech jeho výhod a omezení rozšiřuje paletu diagnostických metod. Významnou předností je rychlost určení jeho hladiny. Vyšetření je proveditelné v krátkém časovém intervalu 15 min u lůžka pacienta. Stále však zůstávají nezodpovězené otázky, zejména jeho role v jiných signálních kaskádách, regulačních a metabolických funkcích, produkci non-hematopoetickými buňkami, propojení imunitního a endokrinního systému.

Literatura

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
2. Fleishmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. An analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(10): 159–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>>.
3. Horák J, Harazim M, Karvunidis T et al. Sepse – jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 568–574.
4. Dobias R, Jaworska P, Tomaskova H et al. Diagnostic value of serum galactomannan, (1–3)-beta-D-glucan, and *Aspergillus fumigatus*-specific IgA and IgG assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Mycoses* 2018; 61(8): 576–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/myc.12765>>.
5. Wu J, Hu L, Zhang G et al. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: A systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133057. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133057>>.
6. Zhang J, Hu ZD, Song J et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(47): e2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>>.
7. Liu Y, Hou J, Li Q et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systematic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5(1): 2091. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-3591-5>>.
8. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 97–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.026>>.
9. Zanon I, Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2013.00032>>.
10. Taghavi M, Khosravi A, Mortaz E et al. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in immune responses to fungal infections. *Eur J Pharmacol* 2017; 808: 8–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.013>>.
11. Ackland GL, Prowle JR. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med* 2015; 41(2): 351–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3642-8>>.
12. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S et al. Presepsin (sCD14-ST) is a novel marker for risk stratification in Cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2017; 126(4): 631–642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001522>>.
13. Masson S, Caironi P, Fanizza C et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med* 2015; 41(1): 12–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2>>.

14. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(11): 1161–1171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfr122>>.
15. Syrovátková P, Kraml P. Infekce a ateroskleróza. *Vnitř Lék* 2007; 53(3): 286–291.
16. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17(6): 764–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>>.
17. Rogić D, Juroš GF, Petrik J et al. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis. *EJIFCC* 2017; 28(2): 114–121.
18. Chenavier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H et al. Presepsin (sCD-14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin* 2016; 74(1): 93–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1684/abc.2015.1112>>.
19. Sager R, Kutz A, Mueller B et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017; 15(1): 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>>.
20. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>>.
21. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18(6): 891–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>>.
22. Carpio R, Zapata J, Spanuth E et al. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 169–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.013>>.
23. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRO-RATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9713): 463–474. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1)>.
24. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med* 2015; 25(1): 64–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2015.007>>.
25. Hayashida K, Kondo Y, Hara Y et al. Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(3): e014305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014305>>.
26. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014; 18(5): 507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z>>.
27. Liu B, Chen YX, Yin Q et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17(5): R244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>>.
28. de Guadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2017; 464: 6–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.003>>.
29. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(10): 1395–1400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/ccim-2014-0199>>.
30. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One* 2015; 10(12): e0146020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146020>>.
31. Stojewska M, Behrendt J, Szymanska A et al. Diagnostic value of presepsin (sCD14-St Subtype) evaluation in the detection of severe neonatal infections. *Int J Res Stud Biosci (IJRSB)* 2015; 3(1): 110–116.
32. Chiesa C, Natale F, Pascone R et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011; 412(11–12): 1053–1059. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.02.020>>.
33. Arora S, Singh P, Singh PM et al. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis. *Shock* 2015; 43(3): 212–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000305>>.
34. Liu D, Su L, Han G et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129450>>.
35. Yang HS, Hur M, Yi A et al. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191486>>.
36. Kim H, Hur M, Moon HW et al. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0252-y>>.
37. Beňovská M, Bučková D, Petříková D et al. Presepsin jako diagnostický a prognostický nástroj při posuzování sepsu. *Klin Biochem Metab* 2015; 23(3): 89–94. Dostupné z WWW: <<http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-3/KBM-3-2015-89-Benovska.pdf>>.
38. Brodská H, Malíčková K, Adámková V et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med* 2013; 13(3): 165–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10238-012-0191-8>>.
39. Lu B, Zhang Y, Li C et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 2018; 36(8): 1341–1345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.038>>.
40. Qi ZJ, Yu H, Zhang J et al. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Clin Chim Acta* 2018; 478: 152–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.045>>.
41. Franeková J, Sečnick P, Lavříková P et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31(1): e12870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12870>>.
42. Nagata T, Yasuda Y, Ando M et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129159>>.
43. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-88>>.
44. Shiota J. Changes of early sepsis biomarker presepsin level during hemodialysis: influence of β_2 -microglobulin clearance of dialysis membrane: a preliminary study. *Kidney Dis (Basel)* 2019; 5(1): 43–50. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1159/000493505>>.
45. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I et al. 'Biomarking' infection during continuous renal replacement therapy, still relevant? *Crit Care* 2015; 19: 232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0948-z>>.
46. Hunáková A, Bíla M, Štefanec F. Presepsin – perspektívny marker v diagnostike sepsu diagnostické vlastnosti, benefity a limity. *Zdravotnícke listy* 2013; 3(1): 4–15.
47. Hunáková A, Košťál P, Bíla M et al. Presepsin – špecifické limity v diagnostike sepsu: presepsin novorodencov a u pacientov v pokročilom štádiu chronickej renálnej insuficiencie. *Zdravotnícke listy* 2013; 3(1): 16–22.
48. Novelli G, Morabito V, Ferretti G et al. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. *Transplant Proc* 2013; 45(7): 2750–2753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.021>>.

49. Cikot M, Kasapoglu P, Isiksacan N et al. The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study. *J Surg Res* 2018; 228: 100–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.059>>.

50. Okamura Y, Yokoi H. Development of point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 2011; 412(23–24): 2157–2161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.024>>.

MUDr. Marcela Káňová, Ph.D.

✉ marcela.kanova@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018

Přijato po recenzi 5. 12. 2018



**MEZINÁRODNÍ
KONGRES
ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH
OSTEOLOGŮ**

12. - 14. 9. 2019

OREA Hotel Voroněž I
BRNO

Zveme Vás do Brna



podrobné informace a přihláška

www.osteos2019.cz

Aortální disekce a jiné akutní aortální syndromy na urgentním příjmu

Radka Volovárová¹, Štefan Volovár², Jan Lhotský², Jan Baxa³, Martin Matějovič¹

¹I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

²Kardiologická klinika, Centrum vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče LF UK a FN Plzeň

³Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Akutní aortální syndromy jsou emergentní život ohrožující stavy postihující aortu, jejichž skutečnou incidenci je těžké stanovit. Mortalita neléčených pacientů v čase strmě stoupá, proto jsou časná diagnostika a zahájení terapie velice důležité. Management pacientů se v České republice řídí, podobně jako v jiných evropských zemích, doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti z roku 2014, které byly upraveny v roce 2018. Základ v diagnostice tvoří anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, zhodnocení hemodynamického stavu a u stabilních pacientů stratifikace pravděpodobnosti onemocnění pomocí ADD-RS (Aortic Dissection Detection Risk Score). Na ní pak navazuje celá řada laboratorních a zobrazovacích vyšetření, ze kterých významné postavení má stanovení D-dimerů, CT aortografie a echokardiografie. Recentní studie ukazují přínos kombinace ADD-RS s D-dimery nebo echokardiografickým stanovením diametru ascendentní aorty. Současně se zkoumá přínos nových biomarkerů, které by mohly nahradit nebo doplnit D-dimery. Své místo v emergentní diagnostice si díky technologickým pokrokům může v budoucnu získat i magnetická rezonance. Iniciální terapie se odvíjí od hemodynamického stavu pacienta. Musí na ni navazovat terapie definitivní. V uvedené publikaci sumarizujeme přístup k pacientovi s akutním aortálním syndromem na urgentním příjmu se zaměřením na aortální disekci jako jeho nejčastější typ.

Klíčová slova: ADD-RS – akutní aortální syndrom – aorta – D-dimery – disekce

Aortic dissection and other acute aortic syndromes in the emergency department

Summary

Acute aortic syndromes are emergent life-threatening conditions affecting the aorta, which actual incidence is difficult to determine. Mortality of untreated patients increases steadily over time, so early diagnosis and initiation of therapy are crucial. Management of patients in Czech Republic follow, similar as in other European countries, the European Society of Cardiology guidelines from 2014, which were updated in 2018. The basis for diagnosis consists of history, physical examination, ECG, determination of vital signs, hemodynamic status and stratification of diagnosis probability by ADD-RS (aortic dissection detection risk score). This is followed by a series of laboratory and imaging examinations, of which the D-dimer, CT aortography and echocardiography are the most important. Recent studies show the benefit of combination of ADD-RS with D-dimer or measurement of ascendant aorta diameter by echocardiography. New emerging biomarkers are currently under investigation. Thanks to advances in technology, magnetic resonance imaging could take place as emergent diagnostic tool in the future. Initial therapy depends on the hemodynamic status of the patient. It must be followed by definitive therapy. In this publication we summarize the approach to a patient with acute aortic syndrome in the emergency department focusing on aortic dissection as its most common type.

Key words: ADD-RS – acute aortic syndrome – aorta – D-dimer – dissection

Úvod

Akutní aortální syndromy (AAS) jsou definovány jako emergentní život ohrožující stavy postihující aortu, jejichž společnou patofyziologickou charakteristikou je

poškození intimy a medie. Mezi AAS se řadí akutní aortální disekce, intramurální hematoma aorty, penetrující vřed aorty a ruptura hrudní aorty [1,2]. Skutečnou incidenci AAS je těžké stanovit, protože u části pacientů,

kteří v důsledku této skupiny onemocnění zemřou náhle nebo před příjezdem do nemocnice, nemusí být onemocněním diagnostikovány, pokud není nařízena pitva. V literatuře uváděná incidence akutní aortální disekce (AAD) jako nejčastějšího AAS se pohybuje mezi 2,6–6/100 000 obyvatel za rok [2,3].

Prognóza AAS je nepříznivá. U neléčených pacientů s AAD typu A se mortalita zvyšuje o 1–2 % za hodinu v prvních 48 hod od vzniku symptomů [4,5]. Osud pacientů tedy závisí na časnosti stanovení správné diagnózy a zahájení léčby. Proto je kladen velký důraz na to, aby již lékař prvního kontaktu na urgentním příjmu vytřídil pacienty, u kterých je onemocnění pravděpodobné a kteří by měli podstoupit další konfirmační testy, a aby u pacientů s potvrzenou diagnózou co nejčasněji zahájil terapii. Stanovení diagnózy zůstává obtížné, protože symptomy onemocnění a rutinně užívané biomarkery jsou nespecifické. Další diagnostické metody používané při prvním kontaktu s pacientem – jako EKG a skiagram hrudníku – postrádají dostatečnou senzitivitu a v případě EKG i specifitu [2].

Klasifikace

V současnosti existuje několik klasifikačních schémat, která klasifikují AAS na základě časového průběhu, anatomie a etiologie.

Původně se z hlediska časového průběhu dělila disekce aorty na akutní (čas od začátku symptomů < 14 dnů) a chronickou (≥ 14 dnů). Cut-off hodnota 14 dnů vycházela z míry přežití a data pocházela z prací z 50. let minulého století, především z práce Hirsta et al z roku 1958 se souborem 505 pacientů, z dob před moderní diagnostikou a léčbou [2,6]. Ve snaze vytvořit lepší klasifikaci pro potřeby moderní medicíny Booher et al použili data z International Registry of Aortic Dissection (IRAD) a rozdělili aortální disekce typu A a B (viz níže) podle časového

průběhu na hyperakutní (čas od začátku symptomů < 24 hod), akutní (2–7 dnů), subakutní (8–30 dnů) a chronickou (> 30 dnů). Následně vytvořil Kaplanovy-Meierovy křivky přežití pacientů podle anatomického typu disekce (typ A a B) a léčby (chirurgická nebo medikamentózní pro typ A a chirurgická, endovaskulární nebo medikamentózní pro typ B). Míra přežití klesala během všech 4 časových period bez ohledu na typ disekce a způsob léčby [7]. Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) ve svých Doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu onemocnění aorty z roku 2014 přišla s odlišnou časovou klasifikací a aortální disekci rozdělila na akutní (čas od začátku symptomů < 14 dnů), subakutní (15–90 dnů) a chronickou (více než 90 dnů) [1].

Na základě anatomie se užívají 2 klasifikace: Stanfordská a DeBakeyho.

Podle **Stanfordské klasifikace** z roku 1970 se aortální disekce dělí na **typ A** a **B**. Typ A je charakterizován postižením ascendentní aorty, bez ohledu na lokalizaci intimální trhliny. Všechny ostatní aortální disekce se pak označují jako typ B [2,7]. Toto dělení je z klinického hlediska velmi významné, protože pacienti s typem A mají mnohem horší krátkodobou prognózu. Podle práce Boohera et al byla nemocniční mortalita pacientů s typem A až 2,5krát vyšší než u pacientů s typem B (29,5 vs 11,6 %) [8].

Podle **DeBakeyho** se dělí aortální disekce na **typ I**, při kterém je intimální trhlina v oblasti ascendentní aorty a disekce se propaguje do aortálního oblouku nebo distálněji. **Typ II** je charakterizován lokalizací intimální trhliny v ascendentní aortě, bez propagace disekce do aortálního oblouku nebo distálněji. **Typ III** je charakterizován přítomností intimální trhliny v descendentní aortě. Dál se dělí na podtyp IIIa, u něhož je disekce limitována pouze na hrudní část descendentní aorty, a podtyp IIIb,

Tab. 1. Nejčastěji používaná schémata pro klasifikaci AAS. Upraveno podle [2]

Stanfordská klasifikace	
typ A	postižení ascendentní aorty bez ohledu na lokalizaci intimální trhliny
typ B	všechny ostatní aortální disekce nezahrnující ascendentní aortu
DeBakeyho klasifikace	
typ I	intimální trhlina v oblasti ascendentní aorty, disekce se propaguje do aortálního oblouku nebo distálněji
typ II	intimální trhlina v ascendentní aortě, bez propagace do aortálního oblouku nebo distálněji
typ III	intimální trhlina v descendentní aortě
podtyp IIIa	disekce limitována pouze na hrudní část descendentní aorty
podtyp IIIb	disekce zasahující pod bránici do abdominální části aorty
Svenssonova klasifikace	
třída 1	klasická disekce aorty s pravým a falešným lumen
třída 2	intramurální hematom anebo intramurální zakrvácení
třída 3	intimální trhlina s vyklenutím bez hematomu
třída 4	penetrující aterosklerotický vřed aorty
třída 5	iatrogenní nebo traumatická disekce

u kterého disekce zasahuje pod bránici do abdominální části aorty [2]. Pro potřeby lékaře prvního kontaktu není poměrně komplikovaná DeBakeyho klasifikace nutná, protože veškerý další management pacienta se odvíjí na základě toho, jestli je nebo není postižena ascendentní aorta. Stanfordská klasifikace se dá použít i na další typy AAS.

Svensson et al dělí AAS do 5 tříd. Do **1. třídy** patří klasická disekce aorty s pravým a falešným lumen, do **2. třídy** intramurální hematom anebo intramurální zakrvácení. Do **3. třídy** se řadí intimální trhlinka s vyklenutím bez hematomu. Ve **4. třídě** je penetrující aterosklerotický vřed aorty a v **5. třídě** iatrogenní nebo traumatická disekce aorty [9]. Výše uvedená klasifikační schémata jsou shrnuta v tab. 1.

Diagnostika: anamnéza, fyzikální vyšetření a biomarkery

Podle dat z IRAD asi dvě třetiny pacientů s AAD tvoří muži, většinou starší 70 let. Pouze 7 % pacientů bylo mladších 40 let. Arteriální hypertenze v anamnéze byla přítomná u 74 % pacientů s AAD typu A a 81 % pacientů s AAD typ B [2]. Dalšími rizikovými faktory jsou vrozené poruchy pojivové tkáně jako např. Marfanův syndrom, Ehlersův-Danlosův syndrom nebo Loeysův-Dietzův syndrom, dále bikuspidální aortální chlopeč, chirurgický zákrok na aortě v anamnéze, onemocnění aorty v rodinné anamnéze a aneurysma hrudní aorty [10]. Nejčastějším symptomem je bolest na hrudi, která se vyskytuje až u 80 % pacientů a je častější u typu A. Bolest zad a břicha je u typu A méně častá (pouze 40, resp. 25 %), mnohem typičtější je pro typ B, u kterého se bolest zad vyskytuje až u 70 %, nicméně bolest může při AAD i úplně absentovat [1]. Typicky má bolest náhlý začátek a je ostrá, řezavá, s pocitem „rozpárání“ a je intenzivní. Svými charakteristikami se liší od bolesti jiné etiologie. Častým nálezem při fyzikálním vyšetření je nový pulzový deficit na periferních tepnách, který je přítomen u 30 % pacientů s AAD typu A a 15 % pacientů s AAD typu B [1]. Při podezření na AAD je důležité měření tlaku krve na obou končetinách, difference větší než 20 mm Hg systolického tlaku krve je dalším typickým nálezem při fyzikálním vyšetření. Nový fokální neurologický deficit z hypoperfuze mozku nebo míchy se vyskytuje u 15–40 % pacientů a asi v polovině případů je přechodný [1,11]. Kromě klinického obrazu typického pro CMP (jako např. hemiplegie, monoparéza, fatické poruchy) se může manifestovat i akutní paraplegií, kómatem nebo raritně syndromem Claude Bernard-Hornera [6]. Akutní aortální regurgitace se vyskytuje u 40–75 % pacientů s AAD typu A, jejímž příznakem je nově vzniklý diastolický šelest nejlépe slyšitelný mezi 2.–4. mezižebřím vlevo od sternu. V některých případech ale může být punctum maximum šelestu parasternálně vpravo [6,11]. Hypotenze a šokový stav může rezultovat z ruptury aorty, akutní těžké aortální regurgitace, extenzivní ischemie myokardu při postižení kořene aorty a koronárních tepen, tamponády srdce nebo preexistující dysfunkce levé komory. Synkopa se vyskytuje u 15 % pacientů s AAD typu A a u < 5 % pa-

cientů s AAD typu B. Je negativním prognostickým markerem [1]. Masivní hemotorax vznikající při krvácení do mediastina nebo pleurálního prostoru není častý, protože tito pacienti většinou umírají ještě před příjezdem do nemocnice. Menší pleurální výpotky vznikající v důsledku zánětu pleury se pozorují u 15–20 % pacientů a jsou stejně časté u typu A i B [1]. Výčet subjektivních a objektivních známek při AAD přináší tab. 2.

Nejčastějším projevem intramurálního hematomu a penetrujícího vředu aorty je bolest, která má podobné charakteristiky jako u AAD. U obou těchto představitelů AAS se na rozdíl od AAD ale vyskytují příznaky orgánové hypoperfuze/ischemie jen velice raritně [2,11].

Některé z výše uvedených příznaků a nálezů při fyzikálním vyšetření jsou pro svoji specifitu součástí ADD-RS (Aortic Dissection Detection Risk Score), tab. 3, které slouží k rychlé bed-side stratifikaci pravděpodobnosti AAD. Poprvé byla tato stratifikace publikována v doporučených postupech American College of Cardiology Foundation (ACCF) a American Heart Association (AHA) k diagnostice a managementu pacientů s onemocněním hrudní aorty z roku 2010 [11]. Senzitivita ADD-RS byla validována ve studii Rogerse et al. Z celkového počtu 2 538 pacientů s AAD bylo pouze 4,3 % klasifikovaných na základě ADD-RS jako pacienti s nízkým rizikem (ADD-RS 0), 36,5 % bylo klasifikovaných se středním rizikem (ADD-RS 1) a 59,2 % mělo vysoké riziko (ADD-RS 2–3) [12]. ADD-RS mělo tedy dostatečně vysokou senzitivitu. Tento skórovací systém je v současnosti doporučen k rizikové stratifikaci i doporučenými postupy ESC z roku 2014 [1,2].

Tab. 2. Hlavní klinické příznaky a komplikace u pacientů s AAD. Upraveno podle [1]

	Stanford typ A	Stanford typ B
bolest na hrudi	80 %	70 %
bolest zad	40 %	70 %
bolest břicha	25 %	41 %
migrující bolest	< 15 %	20 %
synkopa	15 %	< 5 %
pulzový deficit	36 %	26 %
hypotenze, šok, tamponáda srdce	32,6 %	5 %
aortální regurgitace	51,8 %	13,6 %
srdeční selhání	< 10 %	< 5 %
pleurální výpotek	15 %	20 %
nový fokální neurologický deficit	17 %	7 %
poškození míchy	< 1 %	nebyl hlášen
akutní renální selhání	< 20 %	10 %
akutní ischemie dolních končetin	< 10 %	< 10 %
mezenterická ischemie	< 5 %	nebyl hlášen

Nejvíce využívaným biomarkerem v úvodním diferenciálně diagnostickém procesu u pacientů se suspektním AAS jsou D-dimery. Po vzniku disekce aorty stoupá hladina D-dimerů velice rychle [1]. Doporučené postupy ACCF/AHA z roku 2010 nedoporučují rutinní používání D-dimerů ke screeningu pacientů se suspektním AAS. Argumentují relativně nízkou negativní prediktivní hodnotou u pacientů vysokou předtestovou pravděpodobností AAS, nízkou senzitivitou k vyloučení intramurálního hematomu nebo penetrujícího vředu aorty a absencí velkých klinických studií, v nichž by bylo testováno použití D-dimerů u všech pacientů s podezřením na AAS [11]. ESC ve svých doporučených postupech z roku 2014 a aktualizací doporučených postupů z roku 2018 doporučuje stanovení D-dimerů u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností AAS (ADD-RS 0–1) společně s RTG hrudníku a transtorakální echokardiografií. Jako cut-off hodnotu doporučuje použít hodnotu 500 ng/ml [1,2]. Podle různých studií je při použití této cut-off hodnoty senzitivita k vyloučení AAS 94–100 % a specifita podle většiny studií 37–57 % [13–15]. Podle jedné studie cut-off D-dimerů 1 600 ng/ml je postačující k spolehlivé identifikaci pacientů s vysokou pravděpodobností AAS, pokud jsou D-dimery nabrány do 6 hod od vzniku symptomů. ESC ale uvádí, že jsou potřebná další data k potvrzení spolehlivosti této cut-off hodnoty [2,16]. V recentní prospektivní multicentrické studii ADVISED byla testována spolehlivost integrovaného použití ADD-RS a D-dimerů k identifikaci pacientů se suspektním AAS. Pouze 0,3 % pacientů s ADD-RS 0–1 a negativními D-dimery při užití cut-off hodnoty 500 ng/ml mělo později diagnostikovan AAS [17]. Výsledky této studie tedy ukazují, že společné použití ADD-RS a D-dimerů dále zvyšuje diagnostickou přesnost a dále zlepšuje stratifikaci pravděpodobnosti

onemocnění, která je vyšší než při užití obou parametrů samostatně. Dalšími biomarkery, jejichž elevace byla asociována s AAD, byly sST2, kalponin a tenascin C. Elevace ADAMTS1 a ADAMTS4 je asociována s AAD ale pouze u typu A. Nízké hladiny metaloproteinázy 8 (MMP8) měly 100% senzitivitu, ale AAD vyloučily pouze u 5,6 % pacientů. Kombinace s D-dimery zvýšila přesnost MMP8 k vyloučení AAD [18–22]. Byly identifikovány konkrétní mikroRNA, jejichž elevace (miR-25, miR-29a, miR-155, miR-4787-5p a miR-4306) nebo pokles (miR-26b) je asociován s AAD [23,24]. Uvedené biomarkery mohou mít význam v časně laboratorní diagnostice AAD nebo AAS v budoucnosti. V současnosti se jejich využití pohybuje pouze v experimentální rovině.

Diagnostika: zobrazovací vyšetření

Skiagram hrudníku je doporučen ESC jako první zobrazovací vyšetření u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností (ADD-RS 0–1), protože rozšířený mediastinální stín může podpořit diagnózu. Negativní skiagram hrudníku ale diagnózu AAS nevylučuje [1,11].

Transtorakální echokardiografie (TTE) je podobně jako skiagram hrudníku doporučena ESC u pacientů s ADD-RS 0–1, ale také u pacientů s ADD-RS 2–3 [1,2]. TTE může přímo diagnostikovat AAD nálezem intimálního flapu, malé intimální trhliny mohou být diagnostikovány použitím barevného dopplerovského mapování, kterým lze vizualizovat jety kolem intimálního flapu. Dopplerovské metody mohou pomoci odlišit pravé lumen od falešného lumen. Možným zdrojem falešně pozitivních nálezů jsou lineární artefakty [11]. Senzitivita TTE pro diagnostiku AAD je 77–80 % a specifita se pohybuje od 93–96 %. Vyšší senzitivitu vykazuje TTE pro diagnostiku AAD typu A (78–100 %) oproti typu B (31–55 %). TTE má cenu taky v diagnostice závaž-

Tab. 3. ADD-RS užívané k rychlé bed-side rizikové stratifikaci pacientů. Upraveno podle [1]

kategorie	rizikový faktor	počet bodů (za celou kategorii)
predisponující faktory	Marfanův syndrom nebo jiné onemocnění pojivové tkáně	1
	onemocnění aorty v rodinné anamnéze	
	nemoc postihující aortální chlopuň	
	aneuryzma hrudní aorty diagnostikovaná v minulosti	
	recentní výkon na aortě	
bolest	náhle vzniklá bolest	1
	intenzivní bolest	
	páravý nebo trhavý charakter bolesti	
fyzikální nález	asymetrie pulzu na končetinách nebo difference systolického tlaku krve na končetinách	1
	fokální neurologický deficit	
	nový diastolický šelest nad aortální chlopní	
	hypotenze, šok	

V případě, že je v kategorii přítomen jeden a více rizikových faktorů dostane pacient za danou kategorii 1 bod; minimální počet bodů v skóre je tedy 0 a maximální 3 body.

ných komplikací AAD, jako je aortální regurgitace, tamponáda srdce, perikardiální výpotek a infarkt myokardu (obr. 1) [2]. Ze suprasternálního přístupu lze TTE zobrazit oblouk aorty a větve, které z něj odstupují. Možno posoudit ev. přechod disekce na tyto větve a průtok krve přes jejich proximální části [25]. Výhodou TTE je jeho dobrá dostupnost a mobilita, díky kterým ho je možné použít i na oddělení urgentního příjmu v iniciálním vyšetření pacienta s bolestí na hrudi. Podle recentní studie Wanga et al u pacientů s ADD-RS ≥ 1 diameter ascendentní aorty > 40 mm dle TTE měl v diagnostice AAD typu A senzitivitu 84,6 %, specifitu 87,6 %, pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 76,7 % a negativní prediktivní hodnotu (NPV) 92,2 %. Oproti užití samotného ADD-RS tak výrazně stoupla specifita a PPV (ADD-RS ≥ 1 má specifitu 8,7 % a PPV 33,5 %) [26].

U hemodynamicky nestabilních pacientů je bed-side ultrasonografie (Point Of Care Ultrasound – POCUS) vedle anamnézy (přímé anebo nepřímé) a fyzikálního vyšetření neocenitelnou metodou v rámci diferenciální diagnostiky příčiny hemodynamické nestability. Mezi nálezy u pacientů s AAD patří perikardiální výpotek (ev. se známkami tamponády), pleurální výpotek, tekutina intraperitoneálně a podobně jako při TTE dilatace kořene a ascendentní aorty nebo přímo průkaz intimálního flapu, pravého a falešného lumen. Rovněž můžeme posoudit stav volemie pacienta nebo přítomnost plicního edému (B linie při ultrasonografii plic).

Transezofageální echokardiografie (TEE) je dle ESC doporučena jako alternativa k CTAG u hemodynamicky nestabilních pacientů k definitivnímu potvrzení diagnózy, pokud po rychlém iniciálním bed-side vyšetření trvá suspekce na AAS. Dál je doporučena jako alternativní konfirmační zobrazovací metoda vedle CTAG a MRI u pacientů s ADD-RS 0–1 a podezřením na AAS na základě D-dimerů, skiagramu hrudníku nebo TTE a jako alternativa k CTAG u pacientů s ADD-RS 2–3 nebo typickými bolestmi na hrudi a nekonkluzivním nebo nega-

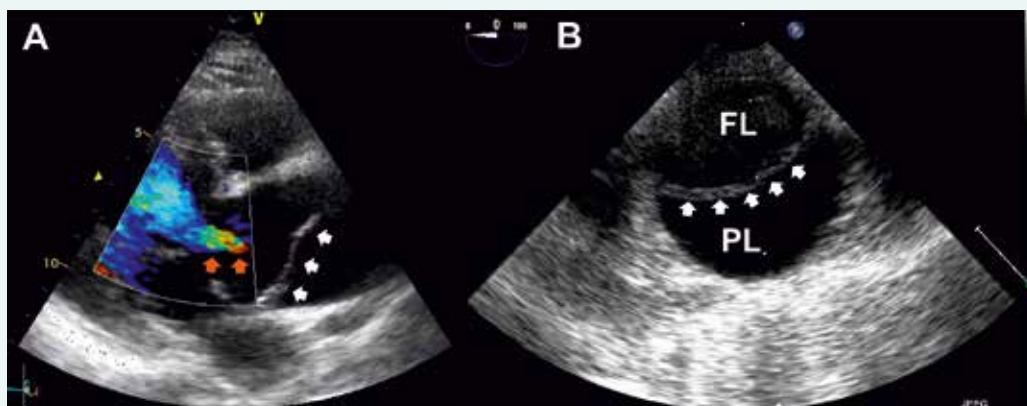
tivním TTE. Pro diagnostiku AAD je senzitivita TEE 99 %, specifita 89 %, PPV 89 % a NPV 99 % [1]. Spolehlivost TEE je tedy porovnatelná s CTAG a MRI. AAS limitované na oblast distální části ascendentní aorty mohou být přehlédnuté, nakolik tato oblast představuje „slepý bod“ pro TEE [11].

CT, resp. CTAG je nejčastěji používanou zobrazovací metodou první linie u pacientů s podezřením na AAS. Podle dat IRAD bylo CT iniciální zobrazovací metodou v letech 2010–2013 u 72,9 % pacientů s AAD typu A druhou nejčastěji využívanou metodou byla TEE, která byla použita u 23,1 % pacientů [27]. Výhodou CT je zobrazení anatomie celé aorty a jejích větví, rychlost akvizice záznamu, široká dostupnost a vysoká senzitivita (100 %) a spe-

Obr. 2. Intramurální hematom (označen šipkami) při vyšetření CTAG



Obr. 1. Akutní aortální disekce typu A dle Stanfordské klasifikace při vyšetření TTE



A – bílé šipky ukazují na intimální flap, oranžové šipky označují regurgitační jet při komplikující aortální insuficienci **B** – disekce descendentní aorty při vyšetření TEE, označeno více echogenní falešné lumen (FL) a méně echogenní pravé lumen (PL); bílé šipky ukazují na intimální flap

cificita (98 %) [2]. Nevýhodou je nezanedbatelná radiační zátěž a při použití jodové kontrastní látky i riziko alergické reakce a nefrotoxicita. Častým zdrojem falešně pozitivních nálezů je pulzatilní artefakt. Použití EKG gatingu vede k minimalizaci rizika jeho vzniku. Při podezření na AAS by měl být pořízen CT záznam od kořene aorty po femorální tepny, a to nejprve bez kontrastní látky a následně s kontrastní látkou. Tímto postupem lze diagnostikovat kromě AAD i penetrující vřed aorty a intramurální hematom, který se projevuje na CT jako srpkovitě nebo cirkulární ztlustění stěny aorty na > 5 mm a při vyšetření kontrastní látkou nelze identifikovat intimální flap nebo sytící se falešný lumen [2,11] (obr. 2). V současnosti lze využít 64detektorové CT s EKG gatingem k diferenciální diagnostice akutně vzniklých bolestí na hrudi na oddělení urgentního příjmu jako takzvaný triple rule-out test, kterým lze vyloučit AAD, plicní embolii a akutní koronární syndrom. Provedení CT, resp. CTAG je dle doporučených postupů ESC doporučeno ve stejných indikacích jako TEE. Úroveň a třída důkazů CT a TEE je u hemodynamicky nestabilních pacientů stejná (I C, definice úrovně a tříd doporučení uvádí tab. 4), v případě použití CT jako konfirmačního testu u hemodynamicky stabilních pacientů je ale oproti TEE CT doporučeno s vyšší třídou

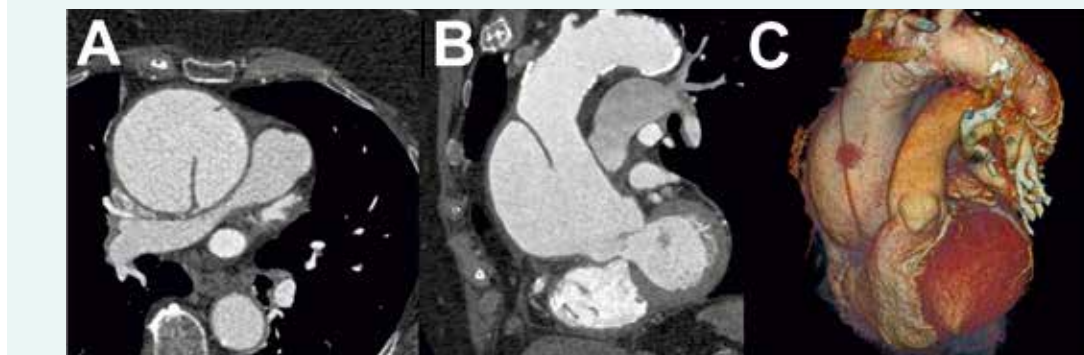
důkazů (I C pro CT a IIa C pro TEE) [1]. Dle našich zkušeností je vhodné u pacientů s AAD typu A spolu s CTAG provést i echokardiografické vyšetření, které doplňuje informaci o přítomnosti komplikací a jejich vlivu na hemodynamiku pacienta. Nález AAD typu A na CTAG je zachycen na obr. 3.

Magnetická rezonance poskytuje detailní informace o anatomii aorty a jejích větví. Senzitivita i specifita k diagnostice AAS je 98 % [4]. Výhodou je kromě dobrého prostorového rozlišení i absence ionizujícího záření, menší nefrotoxicita kontrastní látky (gadolinia) v porovnání s jodovou kontrastní látkou používanou při CTAG a poskytnutí vedle statického obrazu i dynamického zobrazení anatomických struktur. To dovoluje získat informace o přítomnosti aortální insuficience, akutního koronárního syndromu nebo perikardiálního výpotku, které komplikují AAD typu A. Mapováním rychlosti fázového kontrastu můžeme kvantifikovat rychlost toku a např. určit závažnost aortální regurgitace nebo lépe odlišit falešné a pravé lumen [1,2]. V současnosti lze mapovat rychlost toku v 3 prostorových rovinách a současně zaznamenat 3D obraz anatomických struktur v rámci 4D PC-MRI (4-dimensional phase contrast MRI). Díky technologickému pokroku lze zkrátit čas vyšetření aorty na 8–12 min [28]. Uvedený čas akvizice záznamu,

Tab. 4. Definice tříd doporučení a úrovně důkazů

třída doporučení	definice	úroveň důkazů	definice
I	důkazy anebo všeobecný souhlas, že daná léčba nebo procedura je prospěšná, přínosná, účinná	A	data pocházejí z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz
II	rozporuplné důkazy anebo rozcházející se názory o přínosu/účinnosti dané léčby nebo procedury	B	data pocházejí z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií
IIa	váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti	C	shoda názorů odborníků anebo malé studie, retrospektivní studie, registry
IIb	přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory		
III	důkazy nebo obecná shoda, že daná léčba nebo procedura není přínosná/účinná a v některých případech může být i škodlivá		

Obr. 3. Akutní aortální disekce typu A dle Stanfordské klasifikace při vyšetření CTAG s dobře patrným intimálním flapem



A – Axialní projekce B – frontální projekce C – 3D rekonstrukce

ke kterému je potřeba dál připočítat čas ke zpracování a vyhodnocení záznamu, je ale pořád příliš dlouhý pro potřeby emergentního vyšetření hemodynamicky nestabilních pacientů a je hlavní nevýhodou MRI v této indikaci. Mezi další nevýhody patří omezená dostupnost a kontraindikace: klaustrofobie, implantáty z feromagnetických látek a nekompatibilní elektronické implantáty jako např. některé trvalé kardiostimulátory nebo implan- tabilní kardioverter-defibrilátory. U pacientů s pokročilou renální dysfunkcí je při použití gadolinia signifikantní riziko systémové nefrogenní sklerózy [4]. Podle doporu- čení ESC je možné využití MRI jako konfirmační zobra- zovací metody u hemodynamicky stabilních pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností (ADD-RS 0–1) a suspekci na AAS na základě D-dimerů, TTE anebo skia- gramu hrudníku. Úroveň a třída důkazů je I C [1,2]. Algorit- mus postupu k vyloučení AAS u pacientů s akutní bolestí na hrudi je zachycen na [schématu](#).

Aortografie má v diagnostice v současnosti omezený význam. Je indikovaná u vysoce selektované skupiny pacientů, jako jsou např. pacienti s akutním koronárním syndromem, kteří vyžadují emergentní selektivní koron- arografii a revaskularizaci. Další zobrazovací metody jako intravaskulární ultrasonografie (IVUS), PET/CT nebo PET/MR nemají v akutní diagnostice žádný význam [2].

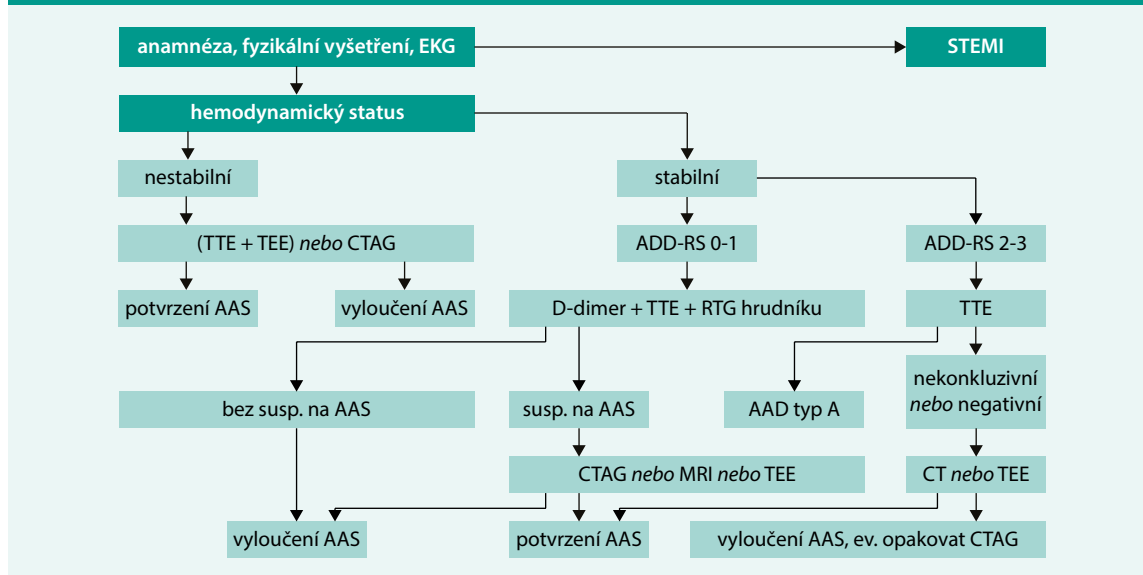
Iniciální terapie na urgentním příjmu

Iniciální terapie se odvíjí od hemodynamické stabi- lity a vitálních funkcí pacienta. U hemodynamicky ne- stabilního pacienta je důležité co nejrychlejší zjištění příčiny hemodynamické nestability (anamnéza, fyzik- ální vyšetření, POCUS, TTE, TEE, CT aortografie). Další léčba se odvíjí od této příčiny. Při známkách hypovol-

emie je nutné zajištění dostatečného množství žilních (ev. intraoseálních) vstupů a rychlé doplňování volumu v emergentních případech krystaloidy. K udržení per- fuzního tlaku se v případě potřeby přidávají vazopre- sory (noradrenalin). V případě, že nejsou známky hypo- volemie, je pravděpodobnou příčinou hemodynamické nestability u pacienta s AAD její komplikace (tampo- náda srdce vedoucí k obstrukčnímu šoku; těžká aortální regurgitace nebo akutní infarkt myokardu vedoucí ke kardiogennímu šoku) [29]. Ve všech případech po sta- novení diagnózy musí být pacient co nejdříve směro- ván k emergentnímu chirurgickému výkonu.

U hemodynamicky stabilních pacientů by měla inici- ální terapie vést ke snížení námahy cévní stěny a ke snížení rizika progresu nemoci a vzniku komplikací. Má 2 složky: analgezií a kontrolu tlaku krve a srdeční frekvence. Anal- gezie musí být dostatečně agresivní, aby bylo zabráněno nadměrné aktivaci sympatiku v důsledku bolesti. K anal- gezií jsou v této indikaci doporučena intravenózní opioidní analgetika. Ke kontrole tlaku krve a srdeční frekvence se jako lék první volby doporučují intravenózní betabloká- tory (metoprolol, labetalol a esmolol). V případě intolerance betablokátorů je alternativou použití non-dihydro- pyridinových blokátorů kalciových kanálů (verapamil) při respektování jejich kontraindikací. Evidenci k pou- žití v této indikaci má i betablokátor propranolol a non- dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů diltia- zem, tato léčiva ale nejsou aktuálně v České republice dostupná v i.v. formě. K dosažení požadovaného tlaku krve je v případě potřeby možné přidání intravenózních vazodilatátorů (většinou nitroprusid sodný, případně jiná intravenózní antihypertenziva s krátkodobým účin- kem) k výše uvedeným lékům [2,29]. Cílové hodnoty sr-

Schéma. Diagnostický algoritmus k vyloučení AAS při akutní bolesti na hrudi. Upraveno podle [1]



AAS – akutní aortální syndrom AAD – akutní aortální disekce TTE – transtorakální echokardiografie TEE – transezofageální echokardiografie CTAG – CT aortografie MRI – magnetická rezonance

deční frekvence jsou pod 60 tepů za minutu a systolického tlaku krve mezi 100–120 mm Hg [1,2].

Uvedená iniciační terapie by neměla vést ke zdržení k poskytnutí definitivní terapie. Tou je v případě AAS typu A emergentní chirurgický zákrok. V případě nekomplikovaného AAS typu B je indikovaná medikamentózní terapie s následným opakovaným sledováním CT nebo MRI. U komplikovaného AAS typu B je podle ESC doporučena jako definitivní terapie endovaskulární léčba (TEVAR, úroveň a třída důkazů IIa C) nebo chirurgická léčba (úroveň a třída důkazů IIb C) [1,2]. Studie INSTEAD-XL srovnávala TEVAR s optimální medikamentózní terapií a optimální medikamentózní terapií samotnou u hemodynamicky stabilních pacientů s AAD typu B. Po 5 letech sledování byl TEVAR s optimální medikamentózní terapií asociován se signifikantně nižší aorta-specifickou mortalitou (6,9 vs 19,3 %, $p = 0,04$) a nižším rizikem progresu nemoci (27,0 vs 46,1 %, $p = 0,04$). Byl pozorován trend k nižší mortalitě z jakýchkoliv příčin (11,1 vs 19,3 %, $p = 0,13$). Jednou z limitací studie byl ale nízký počet zařazených pacientů [30]. Podle dat z IRAD stoupl od roku 1995 do roku 2013 počet pacientů řešených endovaskulárně ze 7,3 % na 30,9 % a recipročně klesl počet pacientů léčených pouze medikamentózně ze 75,4 % na 56,6 % [27].

Závěr

Symptomy AAS jsou často nespecifické, u mnohých pacientů s bolestí na hrudi se zprvu pomyšlí na jiné příčiny (jako např. infarkt myokardu nebo plicní embolie), což vede k oddálení správné diagnózy u onemocnění, u něhož se prognóza pacienta s časem rychle zhoršuje. Na druhé straně klinické projevy mohou být atypické, nemoc se nemusí projevovat bolestí, ale jinými symptomy jako např. synkopou nebo cévní mozkovou příhodou. Jako klasické trias, které by lékaře mělo upozornit na diagnózu, se popisuje bolest, pulzový deficit na periferních tepnách a rozšíření mediastina na RTG hrudníku. V posledních letech došlo k významným pokrokům v stratifikaci pravděpodobnosti onemocnění a diagnostice pacientů s akutně vzniklou bolestí na hrudi. Zavedení a validace ADD-RS nám umožnily rychlou stratifikaci pravděpodobnosti onemocnění u pacientů již na oddělení urgentního příjmu. Toto skóre našlo záhy oporu i v doporučených postupech odborných společností jako ACCF, AHA a ESC. Doporučené postupy ESC pro diagnostiku a léčbu onemocnění aorty z roku 2014, které byly doplněny v roce 2018, přinášejí algoritmus postupu u pacientů s akutně vzniklou bolestí na hrudi. ADD-RS je důležitou součástí tohoto algoritmu. Další pokrok v iniciační stratifikaci pravděpodobnosti AAD je kombinace ADD-RS s D-dimery nebo echokardiografickým změřením diametru ascendentní aorty. Bohužel, v současnosti chybí podobně jednoduchý a ověřený stratifikační systém pro jiné AAS. Význam v diagnostice AAS v budoucnosti mohou mít biomarkery, jako např. sST2, kalponin, tenascin C, ADAMTS1, ADAMTS4 a podobně jako při diagnostice jiných onemocnění i mikro-

RNA. Technologický pokrok přináší nové možnosti v diagnostice zobrazovacími vyšetřeními. Bed-side ultrasonografické vyšetření je již standardem v rychlé evaluaci hemodynamicky nestabilních pacientů. Zvyšuje se dostupnost echokardiografických a CT vyšetření. Moderní 64detektorové CT s EKG gatingem může vyloučit současně několik závažných příčin bolestí na hrudi. Neustále se zvyšuje dostupnost a zkracuje se čas akvizice záznamu při vyšetření MRI, které by v budoucnosti snad mohlo dovolit využívání této modality i jako emergentního vyšetření pacientů s vysokým rizikem AAS. Pokroky v konstrukci elektronických implantátů, jako jsou trvalé kardiostimulátory nebo implantabilní kardioverter-defibrilátory, zase umožňují kompatibilitu těchto přístrojů s MRI a dovolují použití MRI pro širší skupinu pacientů. Principy iniciačního managementu AAS se v poslední době příliš nezměnily. Významné pokroky ale nastávají v definitivní terapii, kde se u pacientů s AAD typu B stále víc uplatňuje endovaskulární terapie. I přes tyto optimistické zprávy zůstává diagnostika AAS na oddělení urgentního příjmu pro lékaře prvního kontaktu pořád výzvou.

Tato práce je podporována Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – projekt Q39) a Projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FN Plzeň, 00669806).

Literatura

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35(41): 2873–2926. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>>.
2. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. Eur Heart J 2018; 39(9): 739–749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx319>>.
3. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. Circulation 2013; 127(20): 2031–2037. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483>>.
4. Gawinecka J, Schönrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4414/smw.2017.14489>>.
5. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection. J Am Coll Cardiol 2014; 64(16): 1725–1739. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.025>>.
6. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW. Dissecting aneurysm of the aorta: A review of 505 cases. Medicine 1958; 37(3): 217–279. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-195809000-00003>>.
7. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB et al. Management of acute aortic dissection. Ann Thorac Surg 1970; 10(3): 237–247. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)65594-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975(10)65594-4)>.
8. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CHA et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. Am J Med 2013; 126(8): 730.e19–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.01.020>>.
9. Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC et al. Intimal tear without hematoma. An important variant of aortic dissection that can elude

current imaging techniques. *Circulation* 1999; 99(19): 1331–1336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.99.10.1331>>.

10. Ničovský J, Ondrášek J, Černý J et al. Chirurgická léčba aneuryzmatu aortálního kořene: srovnání Bentallovy operace a reimplantace aortální chlopně podle Davida. *Vnitř Lék* 2017; 63(10): 640–645.

11. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121(13): e266–e369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>>.

12. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation. Results from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation* 2011; 123(20): 2213–2218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988568>>.

13. Levčík M, Kettner J, Jabor A et al. Využití stanovení plazmatických D-dimerů v diagnostice akutní disekce hrudní aorty. *Cor et Vasa* 2013; 55(6): e510–e514. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.04.009>>.

14. Li B, Huang B, Tian L et al. Admission D-dimer testing for differentiating acute aortic dissection from other causes of acute chest pain. *Arch Med Sci* 2017; 13(3): 591–596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2017.67280>>.

15. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: A pooled meta-analysis. *J Emerg Med* 2008; 34(4): 367–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.06.030>>.

16. Suzuki T, Distant A, Zizza A et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: The International Registry of Acute Aortic Dissection substudy on biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation* 2009; 119(20): 2702–2707. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833004>>.

17. Nazerian P, Mueller CH, de Matos Soeiro A. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: The ADvISED prospective multicenter study. *Circulation* 2018; 137(3): 250–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457>>.

18. Wang Y, Tan X, Gao H et al. Magnitude of soluble ST2 as a novel biomarker for acute aortic dissection. *Circulation* 2018; 137(3): 259–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030469>>.

19. Li K, Wang Z, Hu Z et al. Assessing serum levels of ADAMTS1 and ADAMTS4 as new biomarkers for patients with type A acute aortic dissection. *Med Sci Monit* 2017; 23: 3913–3922. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12659/msm.905092>>.

20. Suzuki T, Distant A, Zizza A et al. Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1439–1445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn162>>.

21. Giachino F, Loiacono M, Lucchiari M et al. Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency department. *Critical Care* 2013; 17(1): R33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc12536>>.

22. Nozato T, Sato A, Hirose S et al. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 4267–4269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.211>>.

23. Wang L, Zhang S, Xu Z et al. The diagnostic value of microRNA-4787-5p and microRNA-4306 in patients with acute aortic dissection. *Am J Transl Res* 2017; 9(11): 5138–5149.

24. Xu Z, Wang Q, Pan J et al. Characterization of serum miRNAs as molecular biomarkers for acute Stanford type A aortic dissection diagnosis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13696-3>>.

25. Böhmeke T, Schmidt A. Aneurysma aortae dissecans. In: Böhmeke T, Schmidt A (eds) *Echokardiografie*. 4th ed. Grada: Praha 2009: 152–153. ISBN 9788024729763.

26. Wang D, Wang Z, Wang J et al. Values of aortic dissection detection risk score combined with ascending aorta diameter > 40 mm for the early identification of type A acute aortic dissection. *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1815–1824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.02.42>>.

27. Pape LA, Awais M, Woznicki EM et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection. 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(4): 350–358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.029>>.

28. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J et al. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4(2): 173–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2014.01.02>>.

29. Vařejka P, Heller S. Onemocnění aorty. In: Táborický M, Kautzner J, Linhart A (eds) et al. *Kardiologie*. Mladá fronta: Praha 2018: 784–795. ISBN 9788020449009.

30. Nienaber CHA, Kische S, Rousseau H et al. Endovascular repair of type B aortic dissection long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6(4): 407–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000463>>.

MUDr. Radka Volovárová

✉ volovarovar@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 17. 10. 2018

Přijato po recenzi 2. 1. 2019

Nehematogenní působení erythropoetinu

Luboslav Stárka, Michaela Dušková

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Cytokin erythropoetin je hlavním hematopoetickým faktorem a je syntetizován převážně v ledvinách. Erythropoetin a jeho receptory se však vyskytují i v některých dalších tkáních a mají pleiotropní účinek mimo krvetvorbu. Erythropoetin má antiapoptotickou účinnost a má potenciální neuroprotektivní, nefroprotektivní a kardioprotektivní úlohu při ischemii a jiných tkáňových poškozeních. Má také svou úlohu v angiogenezi, neurogenezi a imunitní odpovědi. Může také zabraňovat některým nepříznivým metabolickým odchylkám, cévní a nervové degeneraci a aktivaci imunitních buněk. U diabetických pacientů snižuje hyperglykemii a zpomaluje průběh proliferativní retinopatie. Z těchto důvodů může erythropoetin mít svou léčebnou cenu v řadě různých onemocnění. Tento krátký přehled dává možnost nahlédnout do nehematologické role erythropoetinu, do jeho mechanismů působení a možností využití k léčbě. K odstranění nebo snížení možné polycytemie po podání erythropoetinu byla připravena analoga bez hematopoetické účinnosti, která byla testována na zvířatech nebo v několika případech i v klinických studiích.

Klíčová slova: diabetes – energetický metabolismus – erythropoetin – pleiotropní působení – proliferativní (diabetická) retinopatie – tkáňově protektivní účinek

Non-hematogenic activity of erythropoietin

Summary

The cytokine erythropoietin is the main hemopoietic factor synthesized mainly by the kidney. However, erythropoietin and its receptors are expressed in several tissues and exert pleiotropic activities also in nonhemopoietic tissues. Erythropoietin has an antiapoptotic activity and plays a potential neuroprotective, nephroprotective and cardioprotective role against ischemia and other type of injury. Erythropoietin is also involved in angiogenesis, neurogenesis, and the immune response. It can prevent metabolic alterations, vascular and neuronal degeneration, and inflammatory cell activation. Erythropoietin reduces hyperglycaemia and retards proliferative retinopathy in diabetic patients. Consequently, erythropoietin may be of therapeutic value for a variety of disorders. This short review provides an insight into the nonhemopoietic role of erythropoietin and its mechanisms of action. For elimination of polycythaemia after erythropoietin administration analogues without haematopoietic activity were prepared and tested in animals and in some cases also evaluated in clinical trials.

Key words: diabetes – energetic metabolism – erythropoietin – pleiotropic action – proliferative retinopathy

Úvod

V roce 1890 pozoroval Francois-Gilbert Viault, francouzský lékař a profesor anatomie v Bordeaux, že po 2 týdnech cesty z Limy v Peru od hladiny moře do horské oblasti Morococha (4 200 m n. m.) vzrostl počet jeho červených krvinek z $5,0 \times 10^6/\text{mm}^3$ na $7,1 \times 10^6/\text{mm}^3$. Byl to první doklad o regulaci tvorby erytrocytů. Již v roce 1903 existenci hormonu řídícího produkci červených krvinek v experimentu prokázal francouzský lékař Paul Carnot a nazval ho *hémopoétine*. Následně bylo obtížné reprodukovat jeho pokusy, což vedlo k pochybnostem a zapomnění. Až v roce 1947 finská lékařka Eva Bonsdorff pokusy úspěšně zopakovala a následně izolovala aktivní substanci, kterou nazvala érythropoétine.

Přečištěný erythropoetin (EPO) byl však získán až v roce 1977. V roce 1985 byl izolován gen pro EPO a uměle připravený erythropoetin byl poprvé použit k úspěšné léčbě anémie v roce 1987. V současnosti umožňuje dostupnost rekombinantního lidského erythropoetinu účinnou léčbu některých anémií, zejména u chronického renálního selhání, u infekcí viry vyvolávajícími imunodeficienci nebo u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy, u perioperativních anémií, zejména v gynekologii, u anémií navozených chemoterapií nebo u postradiačních myelodysplazií.

V hematologii je tedy erythropoetin již pevně zabydlen. Novější poznatky však upozorňují, že tento hormon má i účinky mimo krvetvorbu a že tyto aktivity pravdě-

podobně v dohledné době rozšíří jeho užití a zejména užití jako modifikovaných analogů i na další medicínské obory.

Erythropoetin

Erythropoetin je glykoproteinový hormon složený ze 165 aminokyselin o molekulové hmotnosti 30,4 kDa. Spolu s dalšími faktory podporuje tvorbu červených krvinek. Největší podíl EPO vzniká v intersticiálních fibroblastech ledviny v těsném sousedství peritubulárních kapilár, asi v 10 % je také produkován v perisinusoidálních buňkách jater. Jaterní produkce převažuje ve fetálním a perinatálním období. V malém množství vzniká erythropoetin také v některých jiných tkáních, např. v mozkových pericytech nebo v retině. U zdravého člověka se jeho koncentrace v krevním oběhu pohybuje v rozmezí 5–30 IU/ml.

Molekula EPO je tvořena 4 helixy (α - δ nebo A-D) a je stabilizována siřnými můstky. Pro erythropoetickou aktivitu je nejdůležitější helix A a B a z jejich složení jsou odvozeny některé jednodušší molekuly s erythropoetickou účinností.

Úloha erythropoetinu v krvetvorbě

Podnětem pro tvorbu erythropoetinu je hypoxie; hypoxický signál je přenášen transkripčním faktorem indukovaným hypoxií (HIF). Hladina EPO se zvyšuje i pod vlivem glukokortikoidů, androgenů, hormonů štítné žlázy nebo růstového hormonu. Spolu s dalšími faktory, jako je kyselina listová, železo nebo vitamin B₁₂, stimuluje v kostní dřeni diferenciaci pluripotentních hematopoetických buněk směrem do červené krevní řady a zvyšuje tak tvorbu erytrocytů. Mechanismus jeho působení na krvetvorbu byl detailně prozkoumán. Erythropoetin cirkuluje v krvi s 7–8hodinovým poločasem a váže se na erythropoetinový receptor (EPOR), který je v případě hematogenní aktivity EPO dimerem (EPOR)₂ základní jednotky. Odhaduje se, že vazebných míst je asi 1 000/buňku. Vazba EPO na (EPOR)₂ na povrchu progenitorových buněk pro červené krvinky aktivuje signální kaskádu JAK2 a ta otevírá cesty STAT5, PIK3 a Ras MAPK pro diferenciaci, přežití a proliferaci erytroidních buněk.

V souvislosti se schopností EPO zvyšovat počet červených krvinek, a tím zlepšovat sportovní výkon, je EPO také ve značné míře zneužíván ve sportovním doping, obzvláště ve vytrvaleckých disciplínách, s cílem dosáhnout polyglobulii, a tím zvýšit VO_{2max} a aerobní kapacitu. Ve sportu je doping EPO od roku 1990 zakázán.

Erythropoetin a nehematogenní působení

Skutečnost, že receptory pro erythropoetin se mimo kostní dřeň nacházejí na mnoha dalších místech organismu – v mozku, ledvinách, v retině, v některých solidních nádorech – vedla k úvahám, zda neexistují další aktivity EPO mimo jeho hematopoetické působení. Bylo zjištěno, že EPO má protektivní efekt v řadě orgánů, zejména v ledvině a srdci a že zmírňuje neuropatické bolesti [1–4]. Experimentální výsledky vedly k závěru, že tento protektivní mechanismus má povahu multifak-

toriální a že zahrnuje inhibici apoptické buněčné smrti a stimulaci buněčné regenerace a inhibici cest vedoucích k orgánovým poškozením.

Mechanismus nehematogenního působení

V odpovědi na poškození tkání pak EPO působí protektivně prostřednictvím receptoru TPR (Tissue Protective Receptor), který je složen z monomerního receptoru pro EPO (EPOR) a β -obecného receptoru (β Common Receptor – β CR). Zatímco afinita erythropoetinu k (EPOR)₂ je vysoká, k složenému receptoru EPOR/ β CR je podstatně nižší a k jeho aktivaci k protektivní tkáňové účinnosti je třeba vyšší koncentrace EPO než k stimulaci červené krvetvorby [5].

Spektrum nehematologického působení erythropoetinu

Erythropoetin a jeho receptory jsou exprimovány v různých tkáních, ve kterých vyvolávají pestré aktivity a mají různé účinky na nehematogenní buňky. Erythropoetin má antiapoptické vlastnosti a schopnost neuroprotektce a kardioprotektce při ischemii. Ovlivňuje také angiogenezi, neurogenezi a imunitní odpověď. Je schopen zabránit některým nepříznivým metabolickým změnám, neuronální a vaskulární degeneraci a aktivaci prozánětlivých cytokinů, stimuluje hojení po zranění a zabraňuje destrukci tkáně v okolí rány. Proto může erythropoetin mít léčebné účinky ve velmi různých situacích.

Nedořešenou otázkou je úloha často pozorované exprese EPOR v nádorové tkáni, která by mohla vést k předpokladu, že průběh onemocnění je erythropoetinem zhoršován. Nezdá se však, že by tato skutečnost hrála roli v progresi tumorů [6]. EPO terapie je u nádorů využívána hlavně k udržení koncentrace hemoglobinu a ke snížení únavy. V případě kolorektálního karcinomu je účinek EPO využíván terapeuticky s dobrým výsledkem [7].

Receptory pro EPO jsou exprimovány v neuronech i v astrocytech glie ve specifických oblastech mozku, EPO je přítomen v cerebrospinální tekutině. Přesvědčivé doklady máme o tom, že EPO v mozku působí jako neurotrofní a neuroprotektivní faktor. EPO zabraňuje zániku nervových buněk z důvodu poškození hypoxií nebo kyselinou glutamovou a podporuje neuronální přežití při mozkové ischemii. EPO hraje roli ve vývoji a maturaci mozku a má neurotrofní a neuroprotektivní účinky v různých situacích poškození mozku, jako je hypoxie, cerebrální ischemie nebo subarachnoidální hemoragie [1,2]. Neuroprotektivní schopnosti EPO byly potvrzeny i v klinické praxi u pacientů s akutním iktem. Potvrzena byla i regenerace nervové soustavy po spinálním poškození [8]. EPO má též široké spektrum působení na kognitivní funkce. Zlepšuje kognitivní výkon u schizofrenie, u pacientů s bipolární poruchou zlepšuje pozornost, rozpoznávání tváří a urychluje zpracování informací v průběhu učení ve srovnání s placebem. U pacientů s depresí může EPO posilovat rozpoznávání, paměť a verbální schopnosti [9].

Vliv EPO na cévní systém se týká jak působení na endotel, tak na hladké svalstvo. EPO podporuje angiogenezi,

stimuluje produkci endotelinu a dalších vazoaktivních mediátorů. Receptory EPOR se nalézají i v kardiomyocytech a úloha EPO jako myokardiálního protektivního faktoru je v současnosti předmětem zájmu medicínského výzkumu [2].

EPO receptory byly prokázány jak v proximálních, tak v distálních tubulech ledvin. Včasné podávání EPO zpomaluje progresi renálního selhání [10]. Snižuje chronickou hypoxii ledvin a následné poškození tubulointerstiálního systému. O mechanismu tohoto efektu byla vedena diskuse, zda není spíše důsledkem hematopoetického působení EPO, protože zvýšení hemoglobinu samo má protektivní efekt na tubulointersticiu. Ve prospěch názoru, že jde o nehematopoetické působení, svědčí klinický výsledek studií o působení karbamyl-erythropoetinu (CEPO), analoga EPO bez hematopoetické účinnosti. CEPO měl významný protektivní účinek při poškození ledvin ischemií/reperfuzí nebo unilaterální obstrukcí [11].

Erythropoetin a energetický mechanismus

Jedním z prvních podnětů zkoumání účinku EPO na glukózový metabolismus byl klinický poznatek, že u dialyzovaných diabetiků při léčbě anémie se snižuje jejich glykemie a inzulinová rezistence [12], při čemž nálezy nesvědčily pro přímou souvislost zlepšení glukózového metabolismu s úpravou anémie. U pacientů s diabetem, a to i u těch, kteří byli bez komplikací, byl zaznamenán častější deficit EPO než u zdravých osob [13,14]. Závěry z desítek klinických pozorování byly podpořeny výsledky pokusů na zvířatech, zejména na obézních myších [15,16]. U potkanů při sledování metabolismu značené glukózy bylo zjištěno [17], že podání erythropoetinu signifikantně snížilo glykemii a že záchyt glukózy byl významně zvýšen v adipocytech kultivovaných v prostředí se zvýšenou koncentrací glukózy, ale nikoli při její normální koncentraci. Pod vlivem EPO byla zvýšena fosforylace kináz ERK (extracelulárním signálem regulovaná kináza) a Akt (protein kináza B) a záchyt [³H]-deoxy-D-glukózy v důsledku zvýšené aktivity transportéru Glu4 na buněčné membráně.

Pokusy na zvířatech ukázaly, že EPO působí zejména na tukovou tkáň a na osu hypothalamus-hypofýza-nadledvina [18] a že tyto efekty nejsou závislé na hematopoetické účinnosti EPO. Podávání EPO pokusným zvířatům, ale i podávání lidem [19], zlepšuje glykemickou kontrolu, snižuje glykemii a hladiny inzulinu v krvi, snižuje hmotnost a podíl tukové tkáně, inzulinovou rezistenci a zlepšuje glukózovou toleranci. Na glykemii je závislý i počet receptorů pro EPO, hyperglykemie indukuje zvýšení jejich počtu [20]. Cesty, jakými EPO v glukózovém metabolismu působí, jsou multifunkční a byly hledány ve vlivu na sekreci proopiomelanotinu v hypothalamu nebo ACTH hypofýzou [21], ve zlepšení zachytu glukózy v kosterním svalstvu [22], ve zvýšené oxidaci ve svalectech [23], ve snížení glukoneogeneze [24], v působení na hnědou tukovou tkáň a termogenezi [15], a to za účasti PPARα (Peroxisome Proliferator-Ac-

tivated Receptor α) a sirtuinu Sirt1 [16,25], nebo ve snížení známek zánětu v tukové tkáni [26]. Potvrzena byla i vyšší aktivita pankreatických B-buněk [27]. Objevil se i názor, že jde o nespecifický důsledek úpravy mikrocirkulace [28].

Erythropoetin a proliferativní retinopatie

Diabetická retinopatie patří mezi časté poruchy zraku – podle WHO je její podíl na celosvětové prevalenci slepoty 1 %. Onemocnění v první fázi je neproliferativní poruchou, která může přejít do proliferativní retinopatie nebo do diabetického makulárního edému. Oba tyto stavy hrozí slepotou, a i když jsou makroskopicky zcela rozdílné, je jejich příčina společná. Její mikroangiopatie vyvolaná narušením hematoretinální bariéry. Nejzávažnější a pro zrak nejnebezpečnější děj je pak kontrakce fibrózní složky proliferace, která je hlavní příčinou trakčního odchlípení sítnice.

V poslední době bylo potvrzeno nejméně 16 faktorů protektivních pro retinu, které by mohly být východiskem pro nové potenciální směry v léčbě diabetické retinopatie. Jedním z nich je erythropoetin, který působí v oblasti ochrany těsných spojů v hematoretinální bariéře [29].

Erythropoetinovou mRNA v retině a erythropoetin ve sklivci lze prokázat u člověka již v embryonálním stadiu a v této době je koncentrace v sklivci vyšší než v krevním oběhu. To, že EPO hraje roli ve vývoji sítnice, potvrzují i zkušenosti s retinopatií předčasně narozených dětí. Na rozdíl od pokusných zvířat a dětí porozených v termínu není u nedonošenců retina vaskularizována. Erythropoetin v časném poporodním období podporuje vaskularizaci sítnice, ale také má některé neuroprotektivní účinky, např. zlepšuje kognitivní schopnosti u dětství [30].

Při analýzách očních struktur v postmortem vzorcích byl EPO i jeho receptor nalézán v sítnici, především v neuroretině. Koncentrace u diabetiků bez zjevné retinopatie byly vyšší než u zdravých osob a ještě vyšší byly u diabetiků s proliferativní retinopatií. Hladiny EPO ve sklivci u pacientů s diabetickou retinopatií dosahují 400–500 mU/ml [31] a někteří autoři považují tyto vysoké hodnoty za rizikový faktor, ale většina ostatních spíše za kompenzační neuroprotektivní mechanismus, tedy spíše za důsledek než příčinu patologických změn při diabetické retinopatii.

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEFG) je významným negativním faktorem vyvolávajícím a prohlubujícím nepříznivé změny ve vaskularizaci sítnice. Podání EPO intraperitoneálně nebo intravitreálně potkanům s diabetem indukovaným streptozocinem snižovalo expresi VEGF, zlepšovalo vaskularizaci a zabraňovalo některým neurodegenerativním změnám diabetické retiny [32]. EPO také pomáhá udržet v buňkách sítnice úroveň intracelulárního zinku, porušenou u diabetu. Dalším přínosem je schopnost snižovat v retině potkanů se streptozocinovým diabetem hladinu některých prozánětlivých cytokinů a VEGF [33]. Podle těchto a dalších dokladů, jako

je např. příznivý účinek EPO na diabetický makulární edém, se usuzuje, že EPO má v retině zřejmě neuroprotektivní, antiapoptotický, protizánětlivý, antioxidační a angiogenní účinek [34].

Analoga EPO

Pro terapii anémie slouží celá řada farmaceutických přípravků, které jsou odvozeny od erythropoetinu. V klinické praxi je nejdéle používán epoetin, rekombinantní humánní erythropoetin (rHu-EPO), který je připravován vpravením genu pro lidský EPO do buněk ovarií křečků čínských. Epoetin α a epoetin β mají totožný peptidový základ a liší se v sacharidové složce. Další variantou je epoetin ω , θ (omega, theta) a ζ (dzéta). Tytéž látky jsou připravovány i synteticky. Darbepoetin je podobně připravován za použití modifikovaného genu pro lidský erythropoetin a pegpoetin β je vyráběn fúzí epoetinu β a metoxypolyetylglykolu. Všechna tato analoga se váží na membránové receptory EPOR.

Tyto přípravky mají vysokou účinnost na krvetvorbu erytrocytů, což při využívání nehematologických účinků EPO představuje určitou nevýhodu danou potenciálním zvýšením hematokritu nad horní hranici rozmezí a zvýšení krevního tlaku. Polycytemie může vést k hyperviskozitě krve, jejímž následkem mohou být trombotické komplikace. Proto byla vyvinuta analoga se zachovalou nehematogenní účinností, ale potlačenou schopností podpory tvorby erytrocytů [35]. Tomuto cíli se blíží např. carbamyl-erythropoetin (CEPO), který v pokusu na potkanech se streptozocinovým diabetem zřejmě inhiboval apoptózu a oxidačním stresem vyvolané poškození retinálních buněk, aniž by ovlivnil angiogenezi [36]. Ještě výhodnější se zdá komplexnější zásah do struktury EPO. K sestrojení vhodného peptidu pomáhal poznatek, že ze 4 helixů EPO se na erythropoetické aktivitě podílejí jen 3: A, C a D. Proto byla připravena analoga EPO [3,37,38], která měla neuroprotektivní účinnost a při tom byla zbavena erythropoetické účinnosti, a tím i rizika nežádoucích důsledků erytrocytózy.

Závěr

Erythropoetin kromě klasické hematogenní účinnosti má i další působení s výsledným efektem neuroprotektivním, antiapoptotickým, protizánětlivým, antioxidačním a angiogenním. Zlepšuje také porušenou glukózovou homeostázu. Tyto nehematogenní účinky jsou zprostředkovány jiným receptorovým systémem než účinky hematogenní. Připraveny byly malé peptidy, které vyvolávají pouze nehematogenní efekt erythropoetinu. Zkoušeny byly většinou pouze v preklinických studiích, ale otevírají další cestu ke zlepšení zdravotního stavu diabetiků nejen úpravou glukózového metabolismu, ale i renoprotekcí a kardioprotekcí.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

Literatura

1. Bartnicki P, Kowalczyk M, Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Med Sci Monit* 2013; 19: 599–605. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12659/MSM.889023>>.
2. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83(11): 673–686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-004-0911-6>>.
3. Pulman KG, Smith M, Mengozzi M et al. The erythropoietin-derived peptide ARA290 reverses mechanical allodynia in the neuritis model. *Neuroscience* 2013; 233: 174–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.022>>.
4. Zhang Y, Chen W, Wu Y et al. Renoprotection and mechanisms of erythropoietin and its derivatives Helix B surface peptide in kidney injuries. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18(12): 1183–1190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1389203717666160909144436>>.
5. Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *J Int Med* 2008; 264(5): 405–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x>>.
6. Sabbatini M, Bosetti M, Borrone A et al. Erythropoietin stimulation of human adipose tissue for therapeutic refilling releases protective cytokines. *J Tissue Eng* 2016; 7: 2041731416671278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2041731416671278>>.
7. Tankiewicz-Kwedlo A, Hermanowicz JM, Domaniewski T et al. Simultaneous use of erythropoietin and LFM-A13 as a new therapeutic approach for colorectal cancer. *Br J Pharmacol* 2018; 175(5): 743–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bph.14099>>.
8. Zhang H, Fang X, Huang D et al. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2018; 17(1): 264–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7873>>.
9. Li XB, Zheng W, Ning YP et al. Erythropoietin for cognitive deficits associated with schizophrenia, bipolar disorder, and major depression: A systematic review. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(3): 100–104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-114670>>.
10. Weir MR, Pergola PE, Agarwal R et al. A comparison of the safety and efficacy of HX575 (Epoetin alfa proposed biosimilar) with Epoetin alfa in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2017; 46(5): 364–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000481736>>.
11. Imamura R, Isaka Y, Sandoval RM et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin inhibits tubulointerstitial fibrosis in remnant kidney. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(6): 852–862. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-012-0647-x>>.
12. Williams ME, Mittman N, Ma L et al. The glycemic indices in dialysis evaluation (GIDE) study: Comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 562–571. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12312>>.
13. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4): 262–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.001>>.
14. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2005; 165(4): 466–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.4.466>>.
15. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173661. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173661>>.
16. Wang L, Teng R, Di L et al. PPAR α and Sirt1 mediate erythropoietin action in increasing metabolic activity and browning of white adipocytes to protect against obesity and metabolic disorders. *Diabetes* 2013; 62(12): 4122–4131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0518>>.

17. Mikolás E, Cseh J, Pap M et al. Effects of erythropoietin on glucose metabolism. *Horm Metab Res* 2012; 44(4): 279–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1301901>>.
18. Dey S, Scullen T, Noguchi CT. Erythropoietin negatively regulates pituitary ACTH secretion. *Brain Res* 2015; 1608: 14–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.052>>.
19. Vinberg M, Højman P, Pedersen BK et al. Effects of erythropoietin on body composition and fat-glucose metabolism in patients with affective disorders. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30(6): 342–349.
20. Kuo SC, Li Y, Cheng KC et al. Investigation of the pronounced erythropoietin-induced reduction in hyperglycemia in type 1-like diabetic rats. *Endocr J* 2018; 65(2): 181–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0353>>.
21. Dey S, Noguchi CT. Erythropoietin and hypothalamic-pituitary axis. *Vitam Horm* 2017; 105: 101–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2017.02.007>>.
22. Scully MS, Ort TA, James IE et al. A novel EPO receptor agonist improves glucose tolerance via glucose uptake in skeletal muscle in a mouse model of diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 910159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2011/910159>>.
23. Højman P, Brolin C, Gissel H et al. Erythropoietin over-expression protects against diet-induced obesity in mice through increased fat oxidation in muscles. *PLoS One* 2009; 4(6): e5894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005894>>.
24. Meng R, Zhu D, Bi Y et al. Erythropoietin inhibits gluconeogenesis and inflammation in the liver and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed mice. *PLoS One* 2013; 8(1): e53557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053557>>.
25. Ge Z, Zhang P, Hong T et al. Erythropoietin alleviates hepatic insulin resistance via PPAR γ -dependent AKT activation. *Sci Rep* 2015; 5: 17878. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep17878>>.
26. Alnaeeli M, Raaka BM, Gavrilova O et al. Erythropoietin signaling: a novel regulator of white adipose tissue inflammation during diet-induced obesity. *Diabetes* 2014; 63(7): 2415–2431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0883>>.
27. Chen LN, Sun Q, Liu SQ et al. Erythropoietin improves glucose metabolism and pancreatic β -cell damage in experimental diabetic rats. *Mol Med Rep* 2015; 12(4): 5391–5398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.4006>>.
28. Shah R, Ye C, Woo M, et al. Erythropoietin and glucose homeostasis in women at varying degrees of future diabetic risk. *J Diabetes Complications* 2015; 29(1): 26–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.09.005>>.
29. Zhang C, Wang H, Nie J et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med* 2014; 18(98): 105–112.
30. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012; 367(26): 2515–2526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208129>>.
31. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 782–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041773>>.
32. Wang Q, Gorbey S, Pfister F et al. Long-term treatment with suberythropoietic Epo is vaso- and neuroprotective in experimental diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27(6): 769–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000330085>>.
33. Lei X, Zhang J, Shen J et al. EPO attenuates inflammatory cytokines by Muller cells in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 201–211.
34. Reid G, Lois N. Erythropoietin in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 237–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.05.010>>.
35. Zhang C, Yang C, Zhu T. From erythropoietin to its peptide derivatives: smaller but stronger. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18(12): 1191–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1389203717666160909130006>>.
36. Xu X, Cai Y, Yu Y. Molecular mechanism of the role of carbamyl erythropoietin in treating diabetic retinopathy rats. *Exp Ther Med* 2018; 16(1): 305–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.6167>>.
37. Brines M, Dunne AN, van Velzen M et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2015; 20: 658–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2014.00215>>.
38. Collino M, Benetti E, Rogazzo M, et al. A non-erythropoietic peptide derivative of erythropoietin decreases susceptibility to diet-induced insulin resistance in mice. *Br J Pharmacol* 2014; 171(24): 5802–5815. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bph.12888>>.

prof. MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

✉ Istarka@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 10. 1. 2019

Přijato po recenzi 11. 2. 2019

Idiopatický střevní zánět a 1. typ autoimunitní formy pankreatitidy: kazuistika

Tomáš Kupka¹, Ivo Novotný², Lumír Kunovský^{3,4}, Magdalena Uvírová⁵, Martin Blaho¹, Jana Dvořáčková⁶, Petr Dítě¹

¹Interní klinika LF OU a FN Ostrava

²Oddělení gastroenterologie Masarykova onkologického stavu, Brno

³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁴Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵CGB laboratoř a.s., Ostrava

⁶Ústav patologie LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Autoimunitní forma pankreatitidy (AIP) je dělena na 2 subtypy. 1. subtyp je charakterizován vysokou přítomností imunoglobulinu G4 v krevním séru a v tkáni některých orgánů, které mají těsný vztah k tzv. IgG4 asociovaným postižením. Typickým diagnostickým znakem AIP jsou i změny histomorfologické. Tento typ AIP je mnohem častější než 2. typ, se kterým má však společné některé znaky histomorfologické, a především pozitivní odpověď na podání steroidů jako iniciační léčby. Zatímco 1. typ AIP je typicky spojen s postižením různých orgánů jako je biliární trakt, slinné a slzné žlázy, retroperitoneální fibróza, ledviny, prostata a další, u 2. typu AIP je významné spojení AIP pouze s idiopatickým střevním zánětem. Idiopatické střevní záněty jsou naopak jen vzácné u 1. typu AIP. V naší kazuistice uvádíme první zveřejněné pozorování v České republice, kdy AIP 1. typu je provázena idiopatickým střevním zánětem – Crohnovou nemocí.

Klíčová slova: autoimunitní forma pankreatitidy – idiopatický střevní zánět – imunoglobulin G4 – imunoglobulin G4 asociovaná onemocnění

Idiopathic inflammatory bowel disease and the first type of autoimmune form of pancreatitis: case report

Summary

The autoimmune form of pancreatitis (AIP) is divided into the following two subtypes. The 1st subtype is characterized by the high presence of immunoglobulin G4 in the blood serum and tissue of some organs which are in the close connection to the so called IgG4 associated disorders. The typical diagnostic signs of AIP are the histomorphological changes. This type of AIP is more frequent than the 2nd type with which has however some common histomorphological signs and mainly the positive response to the administered steroids used in the initial treatment. Whilst the 1st type of AIP is typically connected to the disorders of various organs such are the biliary tract, salivary and lacrimal glands, retroperitoneal fibrosis, reins, prostate gland and the next ones, the 2nd type of AIP is significantly connected to the inflammatory bowel disease only. Inflammatory bowel diseases are rarely present in the 1st type of AIP on the contrary. In our case report we mention the first published observations performed in the Czech Republic when the 1st type of AIP is succeeded by the inflammatory bowel disease – Crohn's disease.

Key words: autoimmune pancreatitis – immunoglobulin G4 – immunoglobulin G4 associated disorders – inflammatory bowel disease

Úvod

Přestože vztah mezi idiopatickými střevními záněty (inflammatory bowel disease – IBD) a chronickou pankreatitidou je znám již od roku 1956 [1], spojení formy autoimu-

nitní pankreatitidy (AIP) s IBD je stále spíše vzácné. Prvá zmínka v literatuře o steroidně dependentní formě pankreatitidy, byla popsána v roce 1995 Yoshidou, který tuto formu označil jako formu AIP [2]. Významným pří-

nosem v diagnostice AIP u těchto nemocných bylo v roce 2001 potvrzení positivity sérového imunoglobulinu G4. Nemoc byla zařazena do skupiny onemocnění, označených jako IgG4 asociované nemoci (IgG4 Related Diseases) [3].

Dle klinických a histologických změn je v současné době na základě mezinárodního diagnostického konsenzu dělena AIP do 2 skupin [4]: 1. subtyp AIP, který je častější než 2. subtyp, je označen jako lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida (LPSP) a 2. subtyp AIP je označen jako idiopatická pankreatitida centrálních vývodů (idiopatická dukto-centrální pankreatitida – IDCP). Subtyp 1. je charakterizován preferenčním výskytem u mužů ve věku kolem 50 let, charakteristickým rysem je pozitivita imunoglobulinu G4 krevního séra, resp. IgG4 pozitivita plazmatických buněk přímo v parenchymu postiženého pankreatu. Tento typ je zvláště často spojen se současným nálezem dalších mimopankreatických IgG4 pozitivních lézí, častá je IgG4 pozitivní sklerotizující cholangitida, postižení slzných a slinných žláz (Mikulicův syndrom), retroperitoneální fibróza, vzácnější jsou IgG4 pozitivní nefropatie, pneumonitida, prostatitida, nebo mastitida [5–7]. V diferenciální diagnostice je mezi subtypem 1. a subtypem 2. zásadním histologickým rozdílem nepřítomnost tzv. granulocytárních epiteliálních lézí a neutrofilního periacinárního infiltrátu u 1. subtypu AIP. Hladina IgG4 u 2. subtypu je až na výjimky normální [8,9]. Jak bylo uvedeno, 1. subtyp AIP je na rozdíl od 2. subtypu spojen s častým nálezem postižení dalších orgánů, které mají pozitivní nálezy IgG4 v krevním séru. Jednoznačný avšak vzácný je vztah mezi IBD a IgG4 pozitivní autoimunitní pankreatitidou. Jedna z prvních studií, publikovaná již v roce 1999 Barthetem et al nalezla mezi nemocnými s IBD pouze 6 osob s AIP [10]. Podobně i další studie popisují AIP u osob s IBD jen v menším množství případů [11].

Multicentrická mezinárodní studie [12] analyzující retrospektivně soubor 91 osob s IBD a současným nálezem AIP zjistila, že 58 nemocných mělo diagnostikovanou ulcerózní kolitidu (ulcerative colitis – UC) a 33 nemocných Crohnovu chorobu (Crohn's disease – CD). Dále studie prokázala, jak se předpokládalo, že 89 pacientů mělo AIP typu 2 a pouze 2 pacienti měli AIP typu 1. Nepochybně zajímavým nálezem bylo vyšší zastoupení osob s kolektomií a AIP.

V našem sdělení uvádíme kazuistiku nemocného se současným nálezem CD a AIP 1. subtypu.

Popis případu

46letý muž, pracující jako technik ve strojírenském závodě, byl roku 2012 hospitalizován v jiném zdravotním zařízení s podezřením na akutní apendicitidu. Peroperačně bylo vysloveno podezření na m. Crohn v ileocekální oblasti. Byla provedena ileocekální resekce a histologicky potvrzena diagnóza m. Crohn. Resekční výkon proběhl bez komplikací. Pacient byl dále sledován ve spádové gastroenterologické ambulanci, iniciálně byl léčen steroidy, poté mesalazinem a tato terapie pokračuje doposud. V anamnéze nemocného je údaj o četnějších zánětech horních

cest dýchacích a alergie na podání penicilinové řady antibiotik. Pacient je kuřák, kouří do 10 cigaret denně, alkohol pije jen příležitostně, a to pouze víno, destiláty nepije vůbec. V posledním roce je jeho tělesná hmotnost stabilizována na hodnotě okolo 85 kg při výšce 182 cm. Udává, že stolice je většinou formovaná, pravidelná, hnědé barvy, močení probíhá bez potíží.

Do pankreatologické ambulance byl nemocný odeslán na podzim roku 2016 ke konzultaci se symptomatologií břišního diskomfortu až necharakteristických bolestí s lokalizací v mezogastriu, s evidentní manifestací časově vázanou na stravu. V rámci vyšetření bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha a sonografista nález popsal jako zvětšení pankreatu, bez ložiskových změn a bez dilatace vývodu.

Při fyzikálním vyšetření bylo břicho palpačně bolestivé v oblasti pupku, jinak měkké, dobře prohmatné a bez resistance.

Laboratorní vyšetření: leukocyty 7,8, hematokrit a hemoglobin v normě, trombocyty 188 000. Sedimentace erytrocytů 26/32. Fekální elastáza < 120 µg/g (cut-off 150 µg/g). Bilirubinemie 25,2 µmol/l, ALT 0,88 µkat/l, AST 0,92 µkat/l, GMT 1,05 µkat/l, amylazemie 1,14 µkat/l; glykemie 5,8 mmol/l; gamaglobuliny zvýšeny na 24,4 g/l, IgG4 krevního séra 668 mg/l (norma 135,0 mg/l); cholesterolemie 6,4 mmol/l, triacylglyceroly v séru 0,98 mmol/l, urea 6,3 mmol/l.

Ultrasonografické vyšetření břicha: játra nezvětšena, světlejší barvy – susp. steatóza, ledviny – normální nález, pankreas – zvětšený, hypoechogenní, tvaru „sausage-like“, pankreatický vývod není detekovatelný, ložisková léze není patrna, lymfatické uzliny – nezvětšeny. Obraz je charakteristický pro autoimunitní formu pankreatitidy (obr).

Nemocnému byl podán bolus steroidů – prednison 40 mg denně po dobu 4 týdnů, poté po 5 dnech dávka snižována o 5 mg na udržovací dávku 5 mg denně, a to po dobu 3 měsíců.

Při kontrolním vyšetření byl nemocný bez potíží, bilirubinemie se upravila na hodnotu 18,4 µmol/l, hodnoty ALT, AST a GMT se normalizovaly, pokles byl zaznamenan.

Obr. Ultrasonografický obraz autoimunitní formy pankreatitidy 1. subtypu (slinivka břišní celkově zvětšená, „klobásovitého“ tvaru)



nán u glykemie mírný na hodnotu 5,2 mmol/l a u IgG4 v krevním séru významný na hodnotu 212 mg/l.

Nemocný je nyní dispenzarizován ve spádové gastroenterologické ambulanci, subjektivně je nadále bez potíží a je léčen mesalazinem tbl v dávce 1,5 g denně. Koloskopický nález na střevě stabilizován, anastomóza klidná, nález bez progresu. Z hlediska diagnostikované autoimunitní pankreatitidy nedošlo při kontrole před asi 9 měsíci k aktivaci biochemických parametrů, nemění se IgG4 sérová hladina, není přítomna hyperamylazemie nebo hyperlipazemie. Sonograficky je velikost slinivky břišní normalizována.

Diskuse

Vztah mezi AIP a IBD je stále zvláštností, přestože extra-intestinální komplikace IBD jsou udávány v 21–47 % případů [13]. Pankreatické abnormality u osob s IBD jsou obecně relativně časté, ale spektrum je velmi heterogenní, včetně akutní pankreatitidy, chronické pankreatitidy a jak výše uvedeno AIP [14,15]. Změny exokrinní pankreatické funkce u osob s IBD a pankreatitidou popsal již v roce 1988 Angelini et al. U 27 nemocných s UC a CD byl proveden test s ceruleinem a sekretinem [16]. U 11 jedinců z 27 vyšetřených (40,7 %) našli snížení sekrece jak bikarbonátů, tak sekrece amylázy, což je jednoznačný průkaz exokrinní pankreatické nedostatečnosti. Izolované snížení výdeje lipázy bylo zjištěno u 18 osob z 27 vyšetřených, což ale ještě není jednoznačným průkazem zevní pankreatické insuficience. Na druhé straně tento nález může být jedním z faktorů vzniku klinicky známé malabsorpce u CD, především při lokalizaci nemoci v tenkém střevě. Heikus et al v roce 1966 použili k hodnocení pankreatické exokrinní funkce orální PABA test. Snížení zevní sekrece našli až u 30 % vyšetřených. Když však použili sekretinový test, snížení sekrece bikarbonátů našli u 19 % vyšetřených. V každém případě byla u osob s pankreatitidou a IBD exokrinní nedostatečnost u části nemocných identifikována [17].

AIP je dělena dle klinických a histopatologických znaků na 1. subtyp onemocnění, označený jako LPSP – lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis a na 2. subtyp, označený jako IDCP – idiopathic duct-centric pancreatitis

[18]. Oba typy jsou označeny jako AIP především díky některým společným histopatologickým znakům, ale jako IgG4 asociovaná AIP je uznán pouze AIP 1. subtyp. Pro 2. subtyp je typickým znakem nepřítomnost zvýšené hladiny imunoglobulinu G4 v séru (až na výjimky). V histologickém vyšetření je významným diagnostickým ukazatelem, typickým pouze pro 2. subtyp AIP, průkaz přítomnosti epiteliálních granulocytárních lézí (EGL) a neutrofilní periacinární infiltrace (tab). Další histologické nálezy jako je periduktální lymfoplazmocytární infiltrát, přítomnost IgG4 pozitivních plazmocytů a další se mohou nacházet u obou forem.

Odpověď na podání steroidů je u obou typů AIP a patří mezi diagnostická kritéria. Osoby s AIP 1. subtypu jsou v průměru starší než osoby s AIP 2. subtypu – > 50 let vs < 40 let.

Obecně platí, že AIP 2. subtypu může být spojena s nálezem IBD. Pro 1. subtyp je tento vztah uváděn jako vzácný. Srovnávací studie z roku 2015 [19] hodnotila soubor 138 osob s pankreatitidou a IBD. U 15 osob byla diagnostikována AIP, z toho u 11 osob se jednalo o subtyp IDCP a pouze u 4 jedinců byl potvrzen 1. subtyp. Pro 2. subtyp byla charakteristickým nálezem nízká frekvence přítomnosti obstrukčního ikteru, především díky vzácným změnám průsvitu žlučovýchodů ve smyslu striktur.

V našem kazuistickém sdělení je zajímavým poznatkem, že se jednalo o mladšího jedince s 1. subtypem AIP a současným nálezem IBD. Standardní terapie steroidy byla u nemocného úspěšná, a to i přes neúplnou normalizaci sérové hladiny IgG4, pokud jde o úpravu dalších laboratorních parametrů, tak ty byly v normě. Subjektivně byl nemocný zcela bez potíží.

Pankreatické manifestace osob s IBD se vyznačují širokým spektrem postižení, autoimunitní pankreatitidu 1. subtypu nevyjímaje.

Literatura

1. Chapin LE, Scudamore HH, Baggenstoss AH et al. Regional enteritis: associated visceral changes. *Gastroenterology* 1956; 30: 404–415.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1007/bf02285209>.

Tab. Diferenciální diagnostika AIP subtyp 1. a subtyp 2. dle histomorfologických znaků

	histologický nález	1. typ (LPSP)	2. typ (IDCP)
společná kritéria	periduktální lymfoplazmocytární infiltrát	ano	ano
	stroma bohaté na zánětlivé buňky	ano	ano
	storiformní fibróza	velmi výrazná	vzácná
	obliterující flebitida	ano	vzácná
	prominující lymfatické folikuly	ano	vzácná
	IgG4 plazmatické buňky	zvýšený počet	nezvýšený počet
	granulocytární epiteliální léze (GEL)	ne	ano
	neutrofilní periacinární infiltrát	ne	velmi četný

3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 732–738. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>>.
4. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni ST et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182142fd2>>.
5. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355(25): 2670–2676. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMra061200>>.
6. Maire F, LeBaleur Y, Rebours V et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 151–156. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/ajg.2010.314>>.
7. Dítě P, Trna J, Kinkor Z et al. Unusual multiorgan immunoglobulin G4 in inflammation: Autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrom and IgG4 mastitis. *Gut Liver* 2013; 7(5): 621–624. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.5.621>>.
8. Kamiswa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139(1): 22–5. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.019>>.
9. Hart PA, Zen Y, Chari T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(1): 39–51. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>>.
10. Barthet M, Hastier P, Bernard CP et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am Gastroenterol* 1999; 94(8): 2141–2148. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01287.x>>.
11. Kawa S, Okazaki K, Notohara K et al. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50(7): 805–815. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00535-014-1012-5>>.
12. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1): 59–67. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.033>>.
13. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in BD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(10): 585–595. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117>>.
14. Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y et al. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas* 2015; 44(3): 434–440. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000261>>.
15. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ et al. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohns Colitis* 2016; 10(1): 95–104. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv153>>.
16. Angelini G, Cavallini G, Bovo P et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol* 1988; 3(2–3): 185–193. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/BF02798930>>.
17. Heikius B, Niemela S, Lehtola J et al. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(5): 517–523. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.3109/00365529609006775>>.
18. Hart PA, Zen Y, Chari T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(1): 39–51. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>>.

MUDr. Tomáš Kupka

✉ tomas.kupka@fno.cz

Interní klinika LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 4. 10. 2018

Přijato po recenzi 3. 2. 2019

Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Chronická žilní insuficience je v západní populaci vysoce prevalentní onemocnění. Bohužel dosud bez kauzální léčby. Klíčovou roli v rámci doporučených terapeutických postupů zejména v počátečních stádiích zastává kompresivní léčba doplňovaná farmakoterapií. Ta zahrnuje mimo jiné podávání léčivých přípravků s obsahem mikronizovaného diosminu. Následující text shrnuje základní poznatky o jeho vlastnostech předurčujících jeho klinické využití.

Klíčová slova: diosmin – flavonoidy – chronická žilní nedostatečnost – mikronizace

Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency

Summary

Chronic venous insufficiency is a highly prevalent disease in the western population. Unfortunately, there is no causal treatment yet. A key role in the recommended therapeutic approaches, especially in the early stages, is the compression therapy accompanied by pharmacotherapy. This includes, inter alia, micronized diosmin. The following text summarizes the basic knowledge of its properties that determine its clinical use.

Key words: diosmin – flavonoids – chronic venous insufficiency – micronization

Úvod

Diosmin je pro své příznivé účinky na žilní stěnu součástí řady léčivých přípravků, které jsou v Evropě využívány již déle než 40 let. Své uplatnění tak přirozeně nachází při léčbě chronické žilní insuficience.

Chronickou žilní nedostatečností nebo insuficiencí (Chronic Venous Insufficiency – CVI) rozumíme narušení žilní návrat z dolních končetin, nejčastěji v důsledku prodělané trombózy hlubokého žilního systému. Její léčba je dlouhodobá a vyžaduje komplexní péči angiologa/flebologa, dermatologa a chirurga a jednoznačně se odvíjí od stupně postižení.

Základem konzervativní léčby CVI jsou kompresivní obinadla, elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese, které omezují průtok tekutin skrz stěnu žil do mimocévního prostoru, a zintenzivní se tak i průtok hlubokým žilním systémem. Uvedenou fyzikální léčbu CVI doplňují venofarmaka, povětšinou rostlinné výtažky navozující zesílení napětí žilní stěny, podporující odtok mízy z končetin, omezující přestup tekutin do mimocévních prostor (antiexudativní účinek), omezující zánět (antiflogistický účinek) atp. K využívaným léčivým látkám se řadí troxerutin, rutosid, diosmin, tribenosid a escin (syn. *aescin* nebo i *escin alfa* – směs monodesmo-

sidů, přibližně 30 různých látek) získávaný z dřeviny jírovec maďal/kaštan koňský (*Aesculus hippocastanum*), případně i další ve formě doplňků stravy.

Diosmin mezi flavonoidy

Diosmin je Evropským lékopisem definován jako směs flavonoidů, přičemž se připouští přesně definovaný obsah nečistot. Jednou z nich je i hesperidin (max. 4 %); zbylémi jsou izorhoifolin a linarin (max. 3 % každé), hesperidin diosmetin (max. 2 %), 6-iododiosmin (max. 0,6 %) a acetoisovanillon (max. 0,5 %) [1].

Diosmin je získáván procesem dehydrogenace z hesperidinu izolovaného ze slupek pomerančů, přičemž rozdíl mezi oběma molekulami je v absenci jedné dvojné vazby v molekule hesperidinu. Obě látky jsou řazeny mezi tzv. flavonoidy.

Flavonoidy ([obr](#)) jsou v současnosti děleny do 5 skupin – flavony (luteolin, apigenin, diosmin, diosmetin, hesperidin, hesperetin), flavonoly (quercetin, myricetin, kaempferol), flavanoly (katechin, epigallocatechin), flavanony (kynidin, malvidin, delphinidin) a antokyanidiny. Bohatě jsou obsaženy ve víně, ovoci, čaji, kávě nebo zelenině a jejich průměrný denní příjem ve formě vyvážené stravy činí přibližně 1 g. K nejdůležitějším se dnes řadí především ka-

techin, epigalokatechin a antokyanidiny (označované též jako prokyanidiny). Flavonoidům je vlastní jejich antioxidační účinek, který je vyšší nežli např. v česneku, borůvkách nebo jahodách [2]. Vedle tohoto účinku je zároveň zmiňován i přímý inhibiční účinek na savčí lipoxigenázu, a tedy i ovlivnění metabolismu eikosanoidů [3].

Přehled všech uvažovaných a v současnosti diskutovaných možných účinků flavonoidů poskytuje tab [4], přičemž z pohledu diosminu jsou klíčové zejména účinky antioxidační, antiagregační a venotonizující.

Tab. Schematický přehled možného působení flavonoidů. Upraveno podle [4]

klinický účinek flavonoidů	ovlivnění dílčích cest
hypolipidemický účinek	inhibice HMG-CoA reduktázy inhibice ACAT inhibice tvorby ApoB inhibice PAP inhibice aktivity DGAT inhibice aktivity MTP zvýšená expresivita LDL-receptorů
omezení oxidačního stresu a LDL oxidace	inhibice volných radikálů inhibice pro-oxidačních kovů stimulace HDL-asociované paraoxonázy inhibice fosfolipázy A ₂ inhibice cyklooxygenázy inhibice lipoxigenázy inhibice GSH-reduktázy inhibice xantinoxidázy inhibice NADPH-oxidázy
inhibice agregability trombocytů	stimulace cAMP v trombocytech pokles intracelulární koncentrace vápníku inhibice tvorby IP ₃ inhibice tvorby TxB ₂ inhibice uvolnění ATP z trombocytů inhibice TxA ₂ receptorů inhibice fosfolipázy C inhibice proteinkinázy C
vazorelaxační účinek	zvýšená tvorba NO stimulace draslíkových kanálů a vyšší uvolňování vápníku inhibice ATPáz na endoplazmatickém retikulu inhibice fosfodiesteráz PDE ₁ , PDE ₂ a PDE ₄

ACAT – acyl-CoA cholesterol acyl transferáza DGAT – diacylglycerol acyltransferáza GSH – glutathion HMG-CoA – hydroxymethyl glutaryl-CoA IP₃ – inositol trifosfát MTP – microsomal triglyceride transfer protein PAP – fosfatidát fosfohydroláza PDE – fosfodiesteráza Tx – tromboxan

Farmakokinetika diosminu (stručně)

Farmakokinetické studie ukázaly, že diosmin je po podání rychle transformován střevní flórou na formu aglykonu, diosmetinu. Ten je absorbován a rychle distribuován po celém těle s délkou plazmatického poločasu 26–43 hodin (pozn.: **dominantní látka mezi nečistotami, hesperetin, má biologický poločas významně kratší, a sice přibližně o 3 hodiny; jeho biologická dostupnost je uváděna jako 3,26% [5]**). Diosmetin je degradován na fenolické kyseliny nebo jejich deriváty konjugované s glycinem a eliminován močí. Diosmin i diosmetin, který není absorbován, je vyloučen stolicí [6].

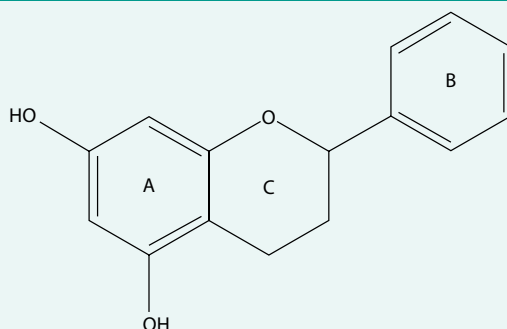
Farmakodynamika diosminu (stručně)

Bylo prokázáno, že diosmin má pozitivní vliv na mikrocirkulaci, lymfatickou drenáž, kapilární filtraci, křehkost a permeabilitu žilní stěny. V preklinických experimentech diosmin zlepšoval tonus žilní stěny, zvyšoval lymfatickou drenáž a potlačoval zánětlivou reakci. Rovněž působí jako významný inhibitor prostaglandinu PGE₂ a tromboxanu TxA₂, inhibuje aktivaci, migraci a adhezi leukocytů. Kromě toho rovněž signifikantně snižuje plazmatickou hladinu endoteliálních adhezivních molekul, snižuje aktivaci neutrofilů a působí antioxidačně, čímž poskytuje ochranu proti mikrocirkulačnímu poškození [7,8]. Statisticky signifikantní vztah mezi dávkou a účinkem byl prokázán na následující venózní pletyzmografické parametry: snížení venózní kapacity, distenzibility a času vyprázdnění [9].

Mikronizace: klíčový proces k dosažení účinnosti diosminu

Pro dosažení terapeutického účinku diosminu je naprosto zásadní dosažení odpovídající plazmatické hladiny v návaznosti na jeho perorální podání. Proces absorpce je však ovlivňován celou řadou faktorů, ať již na straně léčiva (rozpuštnost, ionizace, polarita, velikost molekuly apod), tak na straně nemocného (rychlost střevní pasáže, komorbidit, komedikace, mikrobiální osídlení střeva, pH žaludku apod). Obecně platí, že čím nižší je rozsah absorpce s ohledem na látku samotnou, tím významnější roli hraje její modifikace, respektive adjustace do odpovídající lékové formy.

Obr. Základní chemická struktura flavonoidů



Jednou z cest, kterými je možné podpořit absorpci je proces mikronizace [10]. Ve zkratce lze říci, že se jedná o technologický proces zmenšující velikost částic s cílem zvýšit jejich rozpustnost, a tedy i finální rozsah absorpce, což je ostatně případ i mikronizovaného diosminu [11]. Principy mikronizace se přitom mohou vzájemně lišit (brusné mlýny, mlýny s tekutou energií atp.). Mikronizace je využívána nikoliv pouze pro diosmin, ale též u některých jiných léčivých látek (např. griseofulvin, progesteron, spironolakton aj). Proces mikronizace diosminu tak zabezpečuje snadnější absorpci po perorálním podání a v současné době se tento technologický postup jeví jako nejúčinnější způsob aplikace těchto látek.

Závěr

Přípravky s obsahem diosminu jsou v Evropě využívány již déle než 40 let pro své příznivé účinky na žilní stěnu. Své uplatnění tak nacházejí při léčbě chronické žilní insuficience nebo hemoroidů, a to vždy jako součást komplexních terapeutických opatření. Pro dosažení požadované klinické odpovědi je přitom poukazováno na klíčovou roli jeho mikronizace výsledně facilitující absorpci, a tedy jeho veškeré známé farmakologické účinky.

Literatura

1. Diosmin. European Pharmacopoeia 8.3 2015; 4297–4298. Dostupné z WWW: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&e-src=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFiebUjK_jAhVJ-SsAKHQctCK4QFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fcdn.zhitiren.com%2Fuploads%2F1513840228%2FDiosmin_test_EP8.3.docx&usg=AOvVaw2HacGDz5zRMfZPZv5NicHm>. [22–1–2016.]
2. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(2): 215–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/jada.2003.50028>>.
3. Schewe T, Sadik C, Klotz LO et al. Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15-lipoxygenase. *Biol Chem* 2001; 382(12): 1687–1696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/BC.2001.204>>.
4. Harnafi H, Amrani S. Flavonoids as Potent Phytochemicals in Cardiovascular Diseases Prevention. *Pharmacognosy Reviews* 2007; 1(2):193–202.
5. Kanaze FI, Bounartzi MI, Georgarakis M et al. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(4): 472–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602543>>.
6. Cova D, De AL, Giavarini F et al. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(1): 29–33.
7. Villa P, Cova D, De FL et al. Protective effect of diosmetin on in vitro cell membrane damage and oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicology* 1992; 73(2): 179–189.
8. Diosmin Monograph. *Altern Med Rev* 2004; 9(3): 308–311.
9. Diosmin Pharmconsul 500 mg . SPC 2016. Dostupné na WWW: <<https://www.sukl.cz>>.
10. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20(3): 211–215.
11. Garner RC, Garner JV, Gregory S et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci* 2002; 91(1): 32–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.1168>>.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 26. 7. 2019

Jiří Beneš. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití

Grada Publishing: Praha 2018. 598 stran. ISBN 978-80-271-0636-3

Kniha prof. MUDr. Jiřího Beneše, Ph.D., zaplňuje prázdné místo v nabídce současné medicínské literatury k danému tématu. Takto precizně a poctivě zpracovaná tematika u nás dosud nebyla vydána. Prof. Beneš, s precizností sobě vlastní, zpracovává ve své knize mimo dosud známé a platné poznatky o antibioticích i nejnovější poznatky. Oproti některým ve světě dosud vydávaným titulům s podobnou tematikou je tato kniha navíc obohacena o autorovy vlastní poznatky a zkušenostmi jako uznávaného českého infektologa. V tomto směru je publikace originální.

V publikaci jsou uvedena všechna známá a používaná antibiotika, alespoň k datu vydání, se všemi pro lékaře potřebnými informacemi, je tedy velmi vhodná a dobře využitelná ve všech medicínských oborech, v nichž se tato skupina léčiv využívá. Čtivý a přehledný text oproštěný od balastních informací ocení nejen lékaři, ale i medicí a mnoho potřebných informací v ní najdou též veterinární lékaři a všichni, kdo pracují s touto lékovou skupinou.

Text je doplněn řadou názorných a přehledných tabulek, schémat, grafů a obrázků určených jednak k lepší orientaci v problematice nebo k lepšímu pochopení uvedených informací.

Jsem přesvědčen, že máme k dispozici velmi pečlivě sestavenou, přehlednou, originální a potřebnou publikaci, kterou uvítají nejen lékaři.

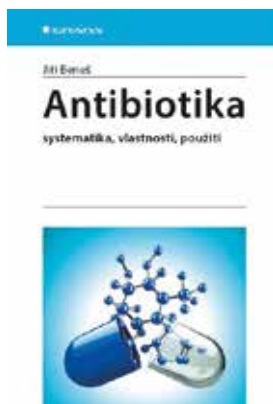
prim. MUDr. Petr Ježek

✉ petr.jezek@onp.cz

oddělení klinické mikrobiologie a parazitologie Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

www.nemocnicepribram.cz

Doručeno do redakce 4. 12. 2018



nizmů bakteriální rezistence a formulování významu dnes velmi diskutovaného tématu „antibiotic stewardship“. Ve speciální části jsou pak jednotlivé skupiny a konkrétní přípravky používané v současné léčebné praxi zevrubně popsány včetně spektra antibakteriálního účinku. Zvláštní zřetel je věnován jejich použití v současné léčebné praxi. Zde se autor snaží vystihnout terapeutické priority, stejně jako upozornit na méně vhodné indikace a případná rizika, vše v kontextu současné antibioterapie. Zajímavým a netradičním doplňkem kapitol jsou komentáře, věnované zejména skupinám antibiotik významných pro současnou léčbu. V těchto komentářích autor věnuje pozornost celé řadě důležitých otázek, které mohou v souvislosti s léčbou jednotlivými antibiotiky vyvstat. Právě zde se plnou měrou projevuje autorova zmiňovaná praktická znalost a erudice.

Takto pojatý text doplněný řadou tabulek a literárních odkazů je nejen bohatým zdrojem informací pro postgraduální studium, ale současně cenným rádcem pro běžnou praxi včetně konkrétních situací. Přehledné členění obecné části i speciálních kapitol umožňuje rychlou orientaci a snadné vyhledávání podle potřeby a zájmu.

Publikace nemalou měrou přispívá k rozšíření znalostí a chápání významu antibiotik v dnešní medicíně. Svým pojetím je užitečná pro široký okruh zájemců jak klinických, tak i preklinických oborů.

Publikace nemalou měrou přispívá k rozšíření znalostí a chápání významu antibiotik v dnešní medicíně. Svým pojetím je užitečná pro široký okruh zájemců jak klinických, tak i preklinických oborů.

prim. MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.

✉ otakar.nyc@fnmotol.cz

Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 21. 12. 2018

Prof. Beneš předkládá v publikaci Antibiotika – systematika, vlastnosti použití doposud nebývale rozsáhlý a komplexní pohled na příslušnou oblast. Cenné je, že se nejedná o pouhý výčet aktuálních poznatků a návodů, ale i zúročení autorových mnohaletých bohatých zkušeností v problematice antiinfekční léčby.

Úvod je věnován všem aspektům používání antibiotik, ať již se jedná o zdůraznění jejich výlučnosti ve srovnání s ostatními farmaky, nežádoucím účinkům, lékovým interakcím, farmakologií nebo podrobnému rozboru mecha-

Recenze knihy byla pojata jako kolektivní dílo, a tak probíhala interaktivněji a neformálněji, než bývá zvykem, ale možná tak přinesla pestřejší pohled. Například já jsem se soustředila hlavně na farmakologickou část knihy.

Knihu považuji za vynikající počín. Obrovský význam mají autorovy komentáře. Kniha nutí čtenáře přemýšlet a klást si otázky, někdy i nesouhlasit a hledat. Kliničtí farmaceuti ji mají na svých pracovních stolech a z jejich reakcí vím, že ji čtou a že o některých bodech je na odděleních vedena diskuse.

Jedna reakce za všechny: „...narazili jsme v nové publikaci prof. Beneše o antibioticích na nezvyklé dávkovací

schéma RIF u grampozitivních infekcí, které „počítá“ s auto-indukcí a doporučuje zvýšení dávky RIF po několika dnech léčby (při zahajovací dávce 600, resp. 900 mg/den zvýšit na 900, resp. 1 200 mg/den). Měli jsme o tom velkou diskusi na poradě ATB týmu a slíbil jsem kolegovi z našeho ATB střediska, že se poptám, jestli se toto schéma někde prakticky používá. Mně se to jeví na první pohled logické (dle studií clearance opravdu narůstá o tuším asi 50 %), ale zase pokud pacient užívá nějaký inhibitor CYP, nemusí se, dle mého názoru, ta indukce vůbec projevit...“

A dále: „...děkuji mnohokrát za tvůj pohled. I naše diskuse se vinula okolo oranžové moči, jak vlastně tento zástupný ukazatel uchopit. Naši lékaři se na tuto věc ne-zaměřovali a tak nebyli schopni „definovat“ skupinu pacientů, kteří by měli „málo oranžovou“ moč. Uvidíme,

jestli si toho od minula někdo víc všiml. Já až budu vědět, jak se k tomu postavíme u nás, tak ti napíšu. Každopádně téma pro workshop určitě dobré, je fakt, že ty ATB jsou krásnou skupinou.

A výsledek: <http://www.coskf.cz/odborne-akce/kalendar-akci/antibiotika-v-praxi-klinickeho-farmaceuta-ii-7c-14.-cervna-2019>

PharmDr. Jana Gregorová

✉ jana.gregorova@bulovka.cz

Oddělení klinické farmacie nemocnic Na Bulovce

www.bulovka.cz

Doručeno do redakce 20. 12. 2018








Vás pozývají na

**1. Kongres Slovenskej obezitologickej asociácie
a 17. Slovenské obezitologické dni
s medzinárodnou účasťou**

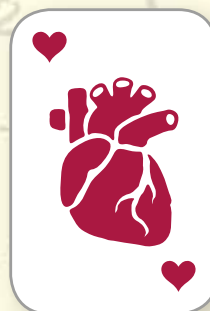
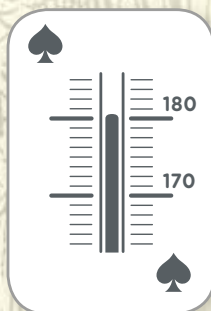
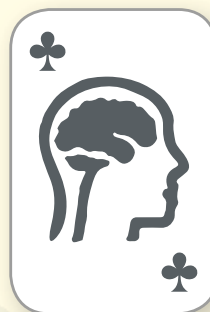
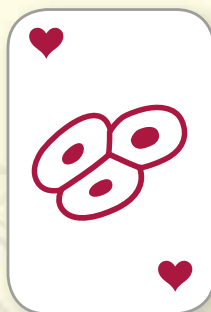
25. – 26. október 2019

**Hotel Holiday Inn Trnava
Hornopotočná 5, Trnava**

motto:

**„Multidisciplinárna starostlivosť
o obezného pacienta – základ úspechu“**

**www.obezitologickedni2019.sk
www.obesitas.sk**



Kongres ambulantní diabetologie

„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2019“

**31. 10.–2. 11. 2019
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

www.kongresAD.cz • www.gsymposion.cz

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

červenec & srpen 2019 | ročník 65 | číslo 7-8

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žadejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 20. 8. 2019

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

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz



