

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
listopad 2019
číslo 11

**Funkční onemocnění trávicího traktu
a bolest**

**Imunodeficiencie v rámci diferenciální
diagnostiky intersticiálních plicních procesů**

Může warfarin zabránit vzniku nádorů?

65 let ve službách interní medicíny

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



perindopril arginin / *indapamid* / *amlodipin*



Začrečná informace o přípravku **TRIPLIXAM®** • **SLOŽENÍ:** Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE:** Substituční léčba pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podávány současně v těchto dávkách. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno, s jídlem. Finální kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Při nutnosti změny dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace:** přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE:** • Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{CR} < 30 ml/min). Sředně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{CR} 30-60 ml/min) pro Triplixam 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) související s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod UPOZORNĚNÍ). Dědičný/idiosyncratický angioedém. Druhá a třetí trimestr těhotenství (viz body UPOZORNĚNÍ a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Srdce, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam 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 sabutitriem/valsartanem (viz body UPOZORNĚNÍ a Interakce). **Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce).** Signifikanční bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz UPOZORNĚNÍ). **UPOZORNĚNÍ:** • **Zvláštní upozornění:** **Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dvojitá blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba dvojitou blokádu považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krvního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/leukocytopenie/anémie:** postupujte opatrně v případě kalenového 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 hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Zhrátá renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:** přemůže léčba a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus): Pacienti užívající současně mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus) mohou mít zvýšené riziko vývoje angioedému (např. otokých cest nosní, nosní poruchy dýchání nebo bez ní). Současné užívání perindoprilu se sabutitriem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sabutitriem/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užítí poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sabutitriem/valsartanem ukončena, léčba perindopilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sabutitriem/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. rasekadrolu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. rasekadrolu) u pacientů užívajících perindopril do 36 hodin pečlivě zhodnotíte přínos a rizika. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blankdřidly. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dříve vyšetřte inhibitory ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL atry:** před každou aferézou dříve vyšetřte inhibitory ACE. **Hemodialyzovaní pacienti:** zavazte použití jiných typů dialyzátorní 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:** nezačínáť užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahajte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie:** ukončte léčbu. **Fotosenzitivita:** ukončte léčbu. **Opatření pro použití:** **Renální funkce:** U některých hypertenziv s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možná ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každých dva měsíce během dlouhodobé stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě střední insuficience, depence vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo chřídzu s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dříve a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a depence vody a sodíku:** riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující depence sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nížšími sníženými dávkami nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku:** kontrolovat častěji u starších a citlivějších pacientů. Jakákoliv diuretika léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypokalemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná stráž chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: vysoký a 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-šetrných 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, citlivějších pacientů s edémem a ascitem, koronárních onemocnění, u pacientů se selháním ledvin nebo středním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může nastat rozvoj torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hladina vápníku:** hyperkalemie: před vyšetřením funkce prstůvých tělísek ukončete léčbu. **Renovaskulární hypertenze:** v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Srdí selhání:** **Ateroskleróza:** u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenze krize.** **Srdce selhání/těžká srdeční insuficience:** v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nížšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici:** V případě inzulín-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypotenze sledujte hladinu glukózy v krvi. **Cémo:** zvýšená incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie:** přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater:** mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE může vést k závažné souvislosti se syndromem počínajícími cholestatickou žlutenkou a progresujícím až s náhlou hepatickou nekrózou (a někdy úmrtí). V případě žlutanky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová:** hyperurikémie: zvýšená tendence k zachvátím dny. **Starší pacienti:** před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladinu draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku:** Triplixam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tablete, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **INTERAKCE:** • **Kontraindikace:** Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimotělní léčba. Sabutitriem/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-šetrící léky (např. triamteren, amilorid...), soli draslíku, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Výzradující zvláštní opatrnost:** baklofen, nesteroidní antilagistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), kalium-šetrící diuretika a kalium-šetrící diuretika (infuze, spironolacton), rasekadrolu inhibitor mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus) léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amifention B (v podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetraoskald, stimulanty laxativa, srdeční glykosidy, allopurinol (současné léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na allopurinol), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4 karbamitrony (existuje zvýšené riziko hypotenze). **Výzradující určitou opatrnost:** antipsykotika, iminoprimoviny typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetraoskald, allopurinol (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (tiazidy nebo kličkovací diuretika), glypiny (niglipatin, saxaglipatin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, působení inhibitoru rapamycinu (mTOR), cyklosporin, simvastatin. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a při ko

**pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam*



Obsah | Content

přehledné referáty | reviews

Funkční onemocnění trávicího traktu a bolest | Functional gastrointestinal disorders and pain | K. Lukáš 674

Může warfarín zabránit vzniku nádorů? | May warfarin prevent cancer? | A. Remková, M. Remko 679

Imunodeficiency v rámci diferenciální diagnostiky intersticiálních plicních procesů | Immunodeficiency in the differential diagnosis of interstitial lung diseases | M. Doubková, J. Špeldová, Z. Chovancová 685

Proč je v léčbě arteriální hypertenze důležité rychle dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku | Why rapid achievement of goal blood pressure is important in the treatment of arterial hypertension | P. Wohlfahrt, R. Cífková 694

Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění | Interferon-alpha in the treatment of myeloproliferative diseases | J. Kissová 699

doporučené postupy | guidelines

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční a chorob periferních tepen kombinací antiagregační a antikoagulační léčby. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti, České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a České angiologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně k výsledkům studie COMPASS. | Secondary prevention of coronary artery disease and peripheral artery diseases by means of combination of antiplatelet and anticoagulant therapy. Expert opinion of the Czech Society of Cardiology, the Czech Society of Internal Medicine of the Czech Medical Association of J.E. Purkyně and the Czech Angiology Society of the Czech Medical Association of J.E. Purkyně, on the results of the study COMPASS. | P. Widimský, D. Karetová, R. Česka, M. Táborský, H. Rosolová, J. C. Lubanda, A. Linhart 704

kazuistiky | case reports

Spinal epidural abscess – a rare complication of Crohn's disease | Epidurální absces páteře – raritní komplikace Crohnovy choroby | K. Poredská, V. Zbořil, L. Prokopová, L. Kučerová, M. Dastych, S. Richter, P. Praksová, J. Dolina, L. Kunovský 712

Pancytopenie, panhypopituitarismus a jaterní cirhóza: rozbor složité kazuistiky | Pancytopenia, panhypopituitarism and liver cirrhosis: analysis of a difficult clinical case | P. Polák, J. Kamelander, J. Michalcová, J. Zavřelová, L. Červínek, T. Rohan, Z. Pazdičová, V. Odstrčilík, M. Penka 715

osobní zprávy | personal news

Odešel profesor Ivo Dvořák | M. Blaha 721

Primář Jiří Spáčil oslavil 80. narozeniny | K. Roztočil 722

Profesor Jan Petrášek slaví devadesáté narozeniny | M. Aschermann, J. Hradec 723

PŘEŽIL KV PŘÍHODU.* DÁLE HO LEČME PŘÍPRAVKEM PRALUENT¹!



PRALUENT přidáním k maximálně tolerované dávce statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.¹ PRALUENT prokázal významné snížení MACE (primární cílový ukazatel) a jako jediný inhibitor PCSK9 je spojen se snížením úmrtnosti z jakékoliv příčiny (sekundární cílový ukazatel) ve studii s KV cílovými ukazateli.^{1,2}

Zvolte PRALUENT pro Vaše pacienty ve vysokém KV riziku s aterosklerotickým onemocněním.¹

Zkrácená informace o přípravku

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

Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:** Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka přípravku Praluent je 75 mg podaná subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávána jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávána subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Přípravek Praluent má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba přípravkem Praluent musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. **Interakce:** Alirocumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirocumabem. Není známo, zda se alirocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost**

řít a obsluhovat stroje: Praluent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce v místě vpichu, onemocnění podobající se chřipce, příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, kopřivka, numulární ekzém, ve 3. fázi klinického výzkumu se u 4,8 % pacientů léčených alirocumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie, F – 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 11. 3. 2019.

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

*Definováno jako hospitalizace pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris).

¹Pouze nominální statistická významnost podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98).

KV = kardiovaskulární;

LDL-C = cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou; **IM** = infarkt myokardu; **PCSK9i** = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 11. 3. 2019. 2. Schwartz et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.

aktuality | news

Nedostatek vitamínu D a jeho zdravotní dopady | Vitamin D deficiency and its health effects | P. Horák

724

Mýty a fakty o liečbe artériovej hypertenzie: naozaj vieme o artériovej hypertenzii všetko? | The myths and facts about arterial hypertension: do we really know everything about arterial hypertension? | A. Vachulová

728

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory

The logo for Abbvie, consisting of the word "abbvie" in a lowercase, sans-serif font.The logo for Sanofi, featuring the word "SANOFI" in a bold, sans-serif font, followed by a stylized graphic of two overlapping circles in blue and orange.The logo for Servier, featuring a stylized blue star or sunburst graphic to the left of the word "SERVIER" in a bold, sans-serif font.The logo for Pro.Med.CS, featuring a stylized blue circle with a vertical line through it, followed by the text "PRO.MED.CS" and "Praha a.s." in a sans-serif font.The logo for AOP Orphan, featuring a stylized red graphic of a person with arms raised, followed by the text "AOP ORPHAN" and "FOCUS ON RARE DISEASES" in a sans-serif font.

Funkční onemocnění trávicího traktu a bolest

Karel Lukáš

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Funkční gastrointestinální onemocnění jsou nejčastějšími diagnózami v gastroenterologii. Jde o poruchy motility, viscerální hypersenzitivity, alteraci slizničních a imunitních funkcí, střevní mikrobioty a procesů v centrální nervové soustavě. U funkčního původu bolestí břicha musí být vyloučena organická příčina bolesti. U bolesti v gastrointestinálním traktu musí být vyloučena organická příčina bolesti. V Římských kritériích IV je termín bolest obsažen v následujících heslech: funkční bolest na hrudi, refluxní hypersenzitivita, epigastrický bolestivý syndrom, syndrom dráždivého střeva, centrálně zprostředkovaný břišní bolestivý syndrom, narkotický střevní syndrom, biliární bolest a funkční anorektální bolest. Dále je uváděna bolest v kritériích funkčních poruch užívaných v našich krajích.

Klíčová slova: bolest – funkční onemocnění trávicího traktu

Functional gastrointestinal disorders and pain

Summary

Functional gastrointestinal disorders, the most common diagnoses in gastroenterology. Are recognized by abnormalities than often occur in combination including motility disturbance, visceral hypersensitivity, altered mucosal and immune function, altered gut microbiota, and altered central nervous processing. In gastrointestinal pain functional origin, must be excluded an organic cause for the pain. In the Rome criteria IV. is pain included in: Functional chest pain, Reflux hypersensitivity, Epigastric pain syndrome, Irritable bowel syndrome, Centrally mediated abdominal pain syndrome, Narcotic bowel syndrome – Opioid induced, Biliary pain and Functional anorectal pain. Furthermore, pain is reported in the criteria of functional disorders used in our regions.

Key words: functional gastrointestinal disorders – pain

Úvod

Funkční onemocnění trávicího traktu se projevují orgánovými příznaky, které nejsou spojeny se strukturálními, zánětlivými nebo motorickými abnormalitami. Typicky mají normální endoskopický obraz a mechanismus zodpovědný za jejich vznik je stále nejasný. Důležitou roli hraje zvýšená citlivost a zvýšená vnímavost, které by měly být cílem budoucí léčby [1].

Bolest je subjektivní nepříjemný fyzický pocit tíhy, tlaku, těžkosti, plnosti, pálení, řezání, kroucení, bodání, trhání, pulzací, křečí nebo až intenzivního utrpení, vyplývající ze stimulace nervových zakončení při nemoci nebo traumatu.

Bolest může být konstantní, intermitentní, měnlivá, modifikovaná pohybem, jídlem, pohyby střev, polohou těla, zátěží, námahou, psychickým stavem, stresem, léky [2].

Bolest v Římské klasifikaci IV

V Římské klasifikaci IV vydané v roce 2016 [3] je termín bolest obsažen v následujících kapitolách:

- A.1 Functional chest pain
- A.3 Reflux hypersensitivity

- B.1b Epigastric pain syndrome
- C Irritable bowel syndrome
- D.1 Centrally mediated abdominal pain syndrome
- D.2 Narcotic bowel syndrome – Opioid induced
- E.1 Biliary pain
- F.2 Functional anorectal pain

Funkční bolest na hrudníku

Funkční bolest na hrudníku (functional chest pain) je opakovaná, nevysvětlitelná, retrosternální bolest na hrudi, předpokládaného jícnového původu, která není vysvětlitelná refluxní chorobou, dalšími slizničními nebo motorickými procesy a je odlišná od pyrózy.

Patří do skupiny nekardiální bolesti na hrudi, u které představuje 50–60 % refluxní choroba jícnu, 15–18 % jícnová dysmotilita a 32–35 % funkční bolest na hrudi.

Refluxní hypersenzitivita

Refluxní hypersenzitivita (reflux hypersensitivity) je diagnostikována u pacientů s refluxními příznaky (pyróza/bolest na hrudi), s normální endoskopií a bez průkazu eozinofilní ezofagitidy a onemocnění motoriky (achala-

zie, difuzní jícnové spazmy, „jackhammer esophagus“, nepřítomnost peristaltiky). Příznaky jsou spuštěny při normální kyselé expozici (prokázané pH-metrií nebo impedancí). Ale odpověď na antisekreční léčbu nevylučuje diagnózu. Předpokládá se, že jde o jícnovou hypersenzitivitu na funkčním základě (?). Hlavní léčbou refluxní hypersensitivity je maximální dávka inhibitorů protonové pumpy nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Syndrom epigastrické bolesti

Syndrom epigastrické bolesti (epigastric pain syndrome) – diagnostickým kritériem je nejméně jeden z následujících příznaků, který se vyskytuje nejméně 1krát za týden:

- obtěžující epigastrická bolest anebo
- pálení v epigastriu

Za podpůrné okolnosti jsou pokládány:

- bolest vyvolaná jídlem
- po jídle nadýmání, říhání a nauzea
- zvracení
- pyróza
- na bolest nemá vliv odchod stolice/plynů

Syndrom dráždivého střeva

Syndrom dráždivého střeva (irritable bowel syndrome) je funkční střevní onemocnění s rekurentní břišní bolestí, která souvisí s defekací nebo se změnami střevní funkce. Diagnostická kritéria jsou rekurentní abdominální bolest + nejméně 2 následující kritéria:

- vztah k defekaci
- změny frekvence vyprazdňování
- změny formy stolice

Syndrom dráždivého střeva má 4 subtypy:

- s převládající zácpou/constipation (IBS-C)
- s převládajícím průjmem/diarrhea (IBS-D)
- se smíšenými (mixed) příznaky (IBS-M)
- neklasifikovatelný/unclassified (IBS-U)

U syndromu dráždivého střeva je nutná přítomnost bolesti a diskomfort je vylučován, protože je považován za nespecifický a má v různých jazycích různé významy. Bolest je ve vztahu k pohybům střev, to znamená, že se může zhoršit se střevními pohyby [4].

Gastrointestinální bolest centrálně zprostředkovaná

Gastrointestinální bolest centrálně zprostředkovaná (centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain) je též nazývána jako funkční břišní bolestivý syndrom.

Centrálně zprostředkovaný břišní bolestivý syndrom

Charakterizován je břišní bolestí, jejímž základem jsou psychologické faktory, a je typicky svázána s psychiatrickými komorbiditami.

Bolest je kontinuální nebo téměř kontinuální nebo často rekurující, často silná, může být kolikovitá a pro-

longovaná, může se šířit, nebývá v souvislosti s fyziologickou funkcí střeva (příjem potravy, defekací) nebo menses, často bývá v souvislosti s životními doménami (prací, intimitou, sociálním postavením, volným časem a péčí o sebe nebo o blízké).

Bolest může být spojena s fibromyalgiemi nebo s chronickým únavovým syndromem. Omezuje obvyklé denní aktivity a není předstíraná.

Porucha je vysvětlována jako „důsledek centrální senzitivizace s disinhibicí bolestivých signálů, spíše než zvýšením periferní aferentní excitability“.

Narkotický střevní syndrom neboli opioidy indukovaná gastrointestinální hyperalgezie

Jedná se o bolesti břicha spojené s kontinuálními nebo zvýšenými dávkami opioidů; po vysazení opioidů pocítí pacienti úlevu a výrazné zmírnění bolesti. Vyskytuje se u pacientů s nemocemi trávicího traktu funkčními/chronickými, s bolestivými maligními/non-maligními stavy, kteří dostávali vysoké dávky narkotik při zotavování po chirurgickém výkonu.

Narkotický střevní syndrom má následující diagnostická kritéria:

- chronická nebo často se opakující břišní bolest, která je léčena opioidy – akutně vysokými dávkami anebo jsou aplikovány chronicky
- povaha a intenzita bolesti nejsou vysvětleny diagnózou onemocnění trávicího traktu a musí být splněny dvě z následujících podmínek:
 - (a) bolest se zhorší nebo se nedostatečně sníží při trvalém podávání narkotik
 - (b) bolest se zhorší při snížení dávky narkotik
 - (c) bolestivé epizody progredují v častosti, trvání a intenzitě

Biliární bolest

Biliární bolest je způsobena funkčním onemocněním žlučníku a funkčním onemocněním biliárního nebo pankreatického Oddiho svěrače.

Funkční onemocnění žlučníku je charakterizováno:

- biliární bolestí
- nepřítomností cholelitiázy nebo strukturální patologie a normálními hodnotami tzv. jaterních testů, konjugovaného bilirubinu, amylázy a lipázy

Funkční onemocnění biliárního Oddiho svěrače se projevuje:

- biliární bolestí
- zvýšenými hodnotami jaterních enzymů nebo dilatovanými žlučovými cestami (ale nikoli oběma kritérii!)
- nepřítomností žlučových kamenů nebo strukturálních abnormalit

Funkční onemocnění pankreatického Oddiho svěrače se vyskytuje u pacientů s akutní rekurující pankreatitidou, kteří mají manometricky prokázaný zvýšený pankreatický tlak.

Funkční anorektální bolest

Tato bolest se dělí na: syndrom levatoru ani, nespecifikovanou funkční anorektální bolest a proctalgia fugax.

Syndrom levatoru ani má jako diagnostická kritéria:

- chronickou/rekurentní vágní, tlumenou, neurčitou rektální bolest trvající nejméně 30 min
- bolestivost při napínání v oblasti puborektální

Nespecifikovaná funkční anorektální bolest je charakterizována následujícími diagnostickými kritérii: symptomy jako při syndromu levatoru ani, ale není bolestivost při napnutí m. puborectalis.

Proctalgia fugax (fugax – prchající) je náhlá, silná bolest v oblasti rekta, trvající několik vteřin až minut, která nakonec zcela vymizí. Diagnostická kritéria:

- rekurentní epizody bolesti v rektu, které jsou nezávislé na defekaci
- jejich trvání lze měřit v sekundách až minutách (max. 30 min)
- mezi epizodami je pacient bez potíží

Bolest v „naších“ (převážně Mařatkových) funkčních poruchách

V tzv. „československé“ Mařatkově klasifikaci se bolest objevuje v následujících heslech [5]:

- 1 Psychogenní příznaky projikované do trávicího ústrojí:
 - 1.a Stomatodynie a glossodynie
 - 1.b Neuropatické visceralgie
- 2 Funkční poruchy v užším smyslu (orgánové neurozy):
 - 2.a Funkční dysfagie a odynofagie – způsobená spazmem jícnu a kardií
 - 2.b Dráždivý žaludek
 - 2.c Funkční kolopatie
 - 2.d Funkční zácpa
- 3 Bolestivé břišní syndromy neorganického původu
 - 3.a Syndrom solární
 - 3.b Syndrom pravé jámy kyčelní
 - 3.c Syndrom pravého podžebří
 - 3.d Syndrom levého podžebří

Bolesti jazyka a ústní sliznice

Vyloučí-li se bolesti následkem místních chorobných procesů, jako je parodontóza, pokousání jazyka nebo afty, mluvíme o stomatodynii nebo glossodynii, což jsou poruchy psychosomatické nebo psychopatické, např. hořkost. Takoví nemocní musí být léčeni s ohledem na psychogenní příčinu [6].

Neuropatické visceralgie

Obtíže jsou stálé, bez rytmu, bez závislosti na jídle a na stravě. Často mění sídlo a intenzitu, kombinují se s bolestmi hlavy, zad, „v celém těle“. Pravděpodobně mají původ v centrální nervové soustavě. Diagnóza se opírá o tyto body:

- bolest má většinou ráz palčivosti nebo tlaku, spíše než křečí
- není závislá na funkci orgánů (trávení, defekace), mívá stálý ráz

- bývá provázána neúměrnou emoční reakcí (bolesti nesnesitelné, dohánějící k zoufalství)
- nemocný není schopen ji přesně popsat a lokalizovat
- objektivně bývá nápadná bolestivost kůže a podkoží (přehnaná reakce při štípnutí), palpační bolestivost svalů, nervů a nervových pletení spinálních i vegetativních (solární syndrom)
- chování a projevy svědčící pro neurózu nebo psychózu [6]

Funkční dysfagie a odynofagie

Akutní křeč se dostavuje u osob zdravých při chvatném jídle, častěji ve stáří (stařecký jícen). Kolem sousta se vytvoří spasmus, což se projeví bolestí za hrudní kostí. Při RTG vyšetření se zjistí obraz nazývaný vývrtkový, louskáčkový, kadeřavý jícen, což představuje rozšíření průsvitu mezi spastickými úseky.

Steak house syndrom je bolestivá křeč v oblasti nejčastěji středního jícnu po chvatně požitém velkém kusu masa. Obvykle je nutné endoskopické vyjmutí sousta nebo jeho posunutí do žaludku.

Difuzní křeč jícnu se projevuje paradoxní dysfagií při pití tekutin, nikoliv při polykání tuhých soust. Postihuje osoby nervózní s různými jinými projevy vegetativní nerovnováhy [6].

Dráždivý žaludek

Obtíže, které jsou působeny hypertonií, jsou obvykle po jídle, bolestivý tlak, někdy křeče, říhání bez úlevy, často pálení žáhy a kyselá regurgitace. Někdy převažuje bolest, pak se hovoří o pseudoulcerózním syndromu („vředová nemoc bez vředu“). Při gastroskopii je sliznice rudá, jsou patrné hyperrugózní řasy a vyšetření je provázáno intolerancí insuflovaného vzduchu a neustálým říháním. Postižení jsou obvykle muži mladšího a středního věku, obvykle atletické postavy.

Funkční kolopatie

Dráždivý tračník je příznačné spojení bolestí břicha a nepravidelné stolice.

Ranní frakcionované defekace – pacient se budí již s pocitem nucení na stolicí a opakovaně se musí vyprázdnit. Má urgentní nucení, které je doprovázeno kolikovitou bolestí.

Naléhavé postprandiální defekace se dostaví za krátkou dobu po najezení, objeví se kručení a bolest břicha, odchod plynů. Bolest nabývá na intenzitě a nemocný se musí vyprázdnit, překotně odchází tekutý obsah. Jde o chorobně intenzivní gastrokolický reflex [6].

Funkční zácpa

Břišní bolest je dávana do souvislosti s i tzv. funkční zácpou, která je popisována jako sdružení zácpy se spastickými střevními bolestmi. Stolice odchází ve formě bobkovitých skybal nebo ve stužkovité podobě. Někdy bývá zvýšená sekrece hlenu [7].

Solární syndrom

Solární syndrom je vysvětlován bolestmi plexus coeliacus seu solaris, který oplétá břišní aortu a její bifurkaci. Organické příčiny jsou podstatně vzácnější než příčina neorganická – neuróza.

Pleteň je při vyšetření palpačně bolestivá v nadbřišku mezi mečíkem a pupkem; bolestivost je častá u těch, kteří trpí funkčními trávicími potížemi [8].

Syndrom pravé jámy kyčelní

Lze jej diagnostikovat poměrně snadno, při dostatečně hluboké palpaci lze téměř vždy vyvolat bolestivost. Pro zvýšenou citlivost je zde mnoho důvodů a často se uvažuje o diagnóze chronické apendicitidy.

Příčinou bolestí v této oblasti jsou (dle Mařatky) nejčastěji dráždivý tračník, solární syndrom, bloudivá ledvina a caecum mobile.

Pro ostatní nevyjasněné případy se považuje za vhodný název „pseudoapendicitida jako výraz neorganické poruchy napodobující problematickou nemoc“ [8].

Syndrom pravého podžebří

Syndrom pravého podžebří vysvětluje Mařatka následujícími příčinami: srůsty mezi játry a nástěnnou pobřišnicí, spondylogenními kořenovými bolestmi v úrovni Th₇₋₉, dráždivým tračníkem s dyskinezi v oblasti jaterního ohbí (syndrom pravé flexury) a vsunutím tračníku mezi játra a bránici (Chilaiditiho syndrom).

Diferenciálně diagnostickou komplikací je cholelitiáza, která může být jen náletem nahodilým [8].

Syndrom levého podžebří

Syndrom levého podžebří může vzbuzovat podezření na onemocnění srdce. Původ bolestí dutiny břišní je přičítán nahromadění plynu ve slezinném ohbí tračníku (aerokolie) nebo hromadění plynu v žaludku (aerogastrie) [8].

Závěr

Funkční poruchy trávicího traktu jsou chorobné stavy projevující se trávicími obtížemi bez prokazatelné příčiny organické, nebo prokázané biochemicky, ultrasonograficky či endoskopicky. Postihují trávicí trubici a biliární systém. Mechanismus zodpovědný za jejich vznik je stále nejasný. Důležitou roli hraje zvýšená citlivost

a vnímavost, zejména u pacientů, u nichž se funkční porucha projevuje bolestí. Projevy onemocnění jsou individuální a záleží na jedinci, jak zvládá obtíže životostí a dietními opatřeními. Diagnóza funkční poruchy trávicího traktu je diagnózou per exclusionem, tj. vyloučením jiných příčin dyspepsie (organické nebo sekundární). Základem diagnózy je jasná, přesná a trpělivě odebraná anamnéza. Prognóza je příznivá z hlediska mortality a vážných komplikací, ale problematická z hlediska kvality života, zejména u těch pacientů, u nichž potíže trvají dlouho a kterým léčba nepřináší dostatečnou úlevu. Léčba je obvykle dlouhodobá a téměř vždy svízelná.

Literatura

1. Drossmann DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; pii: S0016-5085(16)00223-7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>>.
2. Lukáš K, Hoch J, Nevala J. Definice. In: Bolest břicha. Lukáš K, Hoch J, Nevala J (eds). Mladá fronta: Praha 2019: 20. ISBN 978-80-204-5249-8.
3. Drossman DA, Hasler WL. [The Rome IV Committees]. Rome IV – functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1257–1261. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>>.
4. Schmulson MJ, Drossmann DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23(22): 151–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5056/jnm16214>>.
5. Šíroky M. Klasifikace funkčních poruch trávicího ústrojí. In: Lukáš K (ed). Funkční poruchy trávicího traktu. Grada: Praha 2003: 15–24. ISBN 80-247-0296-7.
6. Mařatka Z. Trávicí obtíže v lékařské praxi. Galén: Praha 2007: 41; 46–47; 59–61; 83–84; 113. ISBN 978-80-7262-472-0.
7. Jirásek V, Lukáš K. Funkční poruchy. In: Lukáš K, Žák A (eds). Gastroenterologie a hepatologie. Grada: Praha 2007: 137–147. ISBN 978-80-247-1787-6.
8. Mařatka Z. Funkční poruchy. In: Mařatka T (ed) Gastroenterologie. Univerzita Karlova Praha – Karolinum: Praha 1999: 407–433. ISBN 80-7184-561-2.

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

✉ karel.lukas@vfn.cz

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 23. 12. 2018

Přijato po recenzi 18. 2. 2019

Warfarin PMCS® 2 mg 5 mg

warfarinum natricum clathratum

Krystalický warfarin

www.warfarin-pmcs.cz
www.lecba-warfarinem.cz
www.vitamin-k-jidelnicek.cz

Důvěra léčí

Pacient spoléhá na lékaře,
lékař na Warfarin PMCS.

- ✓ **Jistota pro lékaře** – přesná bioekvivalence
- ✓ **Přínos pro pacienta** – snadno pūlitelné tablety, hygienické balení v blistrech
- ✓ **Profesionalita** – česká farmaceutická společnost
- ✓ **Krystalická struktura** – zajiřřtuje optimální fyzikálně-chemickou stabilitu *
- ✓ **Edukační podpora** – webové portály pro odbornou i řirokou veřejnost

Zkrácené informace o léčivém přípravku: Warfarin PMCS 2 mg, Warfarin PMCS 5 mg. Složení: Warfarinum natricum clathratum 2,17 mg odpovídá Warfarin PMCS 2 mg a 5,40 mg odpovídá Warfarin PMCS 5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba a prevence hluboké řilní trombózy a plicní embolie. Sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu. Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo jejich náhradou. Léčba a prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) a iktu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, řtěhotenství, krvácivé stavy, závažná řaterní insuficience nebo cirhóza, neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, sklon k řastým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů, operace CNS nebo oka, predispozice ke krvácení do GIT nebo ke krvácení do močových cest, infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku, demence, psychózy, alkoholismus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivě dodržování léčby. **Neřádoucí účinky:** Krvácení, nauzea, zvracení, průjem, kumarinová nekróza, řyndrom purpurových prřstů, reverzibilní alopecie, vyrážka, reverzibilní zvýření hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida, alergické reakce. **Interakce:** Účinek warfarinu zvyšují zejména protidestiřkové léky, kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, alopurinol, amiodaron, argatroban, propafenon, chinidin, digoxin, amoxicilin, azithromycin, klarithromycin, erythromycin, doxycyklin, tetracyklin, cefuroxim, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, anabolické steroidy, chloralhydrát, omeprazol, paracetamol, tramadol, disulfiram, indometacin, piroxikam, fenylbutazon, methotrexát, kys. valproová, chinin, metronidazol, sulfamethoxazol-trimethoprim, (dextro)thyroxin, ketokonazol, itraconazol, flukonazol, mikonazol, klofibrát, fenofibrát, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, vakcíny proti řhřipce, interferon alfa a beta, trastuzumab, tamoxifen, glukosamin, ginkgo, řesnek, andřelika řínská, papája, řalvěj, řrusinka. Účinek warfarinu řnižují zejména azathioprin, barbituráty, karbamazepin, chlordiazepoxid, chlortalidon, kloxacilin, cyklosporin, dikloxacilin, disopyramid, griseofulvin, merkaptopurin, mesalazin, mitotan, nafcilin, nevirapin, fenobarbital, primidon, rifampicin, spironolakton, trazodon, vitamin C, řezalka řeřkovaná, řeřen, potraviny řehaté na vitamin K. **Upozornění:** Opatřnosti je řeba u starřích pacientů a pacientů s řenální nebo hepatickou insuficiencí. Hypertyreóza, horečka a nekompenzovaná řrdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Přípravek obsahuje laktózu. **Dávkování a způřob podání:** Cílové terapeutické rozmezí INR je u profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou řrdeční chlopně 2,5–3,5. U ostatních indikací 2,0–3,0. Hospitalizovaným dospělým pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami INR pod 1,2 se podává 10 mg warfarinu řběhem 3 po sobě řdoucích dnů. U propuřtěných dospělých pacientů a u pacientů s dědičným nedostatkem proteinu C nebo S se doporuřuje podávat zahajovací řávku 5 mg warfarinu řběhem 3 po sobě řdoucích dnů. V řávkování se pokračuje na základě hodnot INR naměřených 4. den podle tabulky uvedené v SPC. U řetě je zaváděcí řávka 0,2 mg/kg p. o., je-li základní řhodnota INR 1,0–1,3. **Balení:** 100 tablet po 2 mg a 5 mg. **Datum revize textu:** 11. 4. 2018. S podrobnějšími informacemi o přípravku se řeznamte v SPC. Přípravek je řvázán na řekářský řředpis a je řhazen z řprostředků zdravotního pojiřření. **Výrobce a řdržitel řozhodnutí o řegistraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., řelčská 377/1, řichle, 140 00 Praha 4, řeská republika.

* Gao D., Maurin M.B. Physical chemical stability of warfarin sodium. AAPS PharmSci 2001; 3: 1–8.

011111236

PRO.MED.CS
Praha a. s.

PRO.MED.CS Praha a. s.
řelčská 377/1, řichle, 140 00 Praha 4, řeská republika, www.promed.cz



Innovation & Care

Môže warfarín zabrániť vzniku nádorov?

Anna Remková¹, Milan Remko²

¹ I. interná klinika LF SZU a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava, Slovenská republika

² Remedika, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Štúdie na zvieratách a epidemiologické štúdie naznačujú, že používanie warfarínu môže znížiť výskyt rakoviny. Protinádorový potenciál warfarínu sa preukázal v rôznych experimentálnych modeloch karcinómov. Konkrétne štúdie na modeloch karcinómu u myši ukázali, že warfarín blokuje AXL receptorovú tyrozínkinázu inhibíciou proteínu závislého od vitamínu K nazývaného GAS6, čím môže zastaviť šírenie rakovinových buniek. Druhotným účinkom antikoagulantu warfarínu je inhibícia GAS6-AXL signalizácie, čím sa zvyšuje protinádorová imunita a blokuje sa tumorigenéza nezávisle od antikoagulácie. Pozorovaná asociácia medzi použitím warfarínu a nižším výskytom rakoviny je pravdepodobne spôsobená zvýšeným protinádorovým imunitným dohľadom vo včasných štádiách rakoviny. Aj rozsiahla observačná štúdia ukázala zníženie výskytu rakoviny pri pravidelnom užívaní warfarínu. Údaje štúdie naznačujú, že warfarín poskytuje možnú ochranu proti rakovine. Napriek určitým obmedzeniam, aj výsledky tejto štúdie podporujú hypotézu, že užívanie warfarínu znižuje výskyt rakoviny, čo vyžaduje ďalší výskum. Toto zistenie môže mať dôležité dôsledky pre výber liekov u pacientov, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu.

Kľúčové slová: AXL receptorová tyrozínkináza – protinádorový imunitný dohľad – výskyt rakoviny – warfarín

May warfarin prevent cancer?

Summary

Animal and epidemiologic studies suggest that the use of warfarin might reduce cancer incidence. The antitumor potential of warfarin is demonstrated in different experimental cancer models. Specifically, studies in murine cancer models have shown that warfarin blocks AXL receptor tyrosine kinase by inhibiting a vitamin K-dependent protein called GAS6, thereby may halt the spread of cancer cells. An off-target effect of the anticoagulant warfarin is inhibition of GAS6-AXL signaling, which enhances antitumor immunity and blocks tumorigenesis independently of anticoagulation. Hence, the observed association between warfarin use and lower cancer incidence is likely due to an enhanced antitumor immune surveillance of early cancer. The large observational study also showed a reduction in cancer incidence among regular warfarin users. The study data indicate that warfarin provides a possible cancer protection. Despite some limitations, the results of this study give further support for the hypothesis that warfarin use decreases cancer incidence, which warrants continued investigation. This finding may have important implications for choosing medications in patients who need anticoagulant therapy.

Key words: antitumor immune surveillance – AXL receptor tyrosine kinase – cancer incidence – warfarin

Úvod

Vzťah medzi zhubnými nádormi a vznikom trombózy

Vzťah medzi zhubnými nádormi a venóznym tromboembolizmom (VTE) je známy viac ako 150 rokov a od tých čias sa označuje ako Trousseauov syndróm [1,2].

Výskyt VTE je výrazne vyšší u pacientov so zhubnými nádormi než bez nich. Hoci sa VTE obvyčajne rozvíja až v pokročilých štádiách ochorenia, môže sa objaviť aj predtým, než sa nádor prejaví, čím poskytuje možnosť na jeho včasnejšiu diagnostiku. U pacientov so zhubnými nádormi je zvýšené riziko recidívy VTE. VTE je vý-

znamnou príčinou mortality pri zhubných nádoroch [1,2] (schéma 1). Antikoagulanciou majú dôležitú úlohu v liečbe VTE pri nádoroch, zabraňujú recidíve a zlepšujú tak prognózu. Popri tom sa ukazuje, že niektoré antikoagulanty sú schopné svojím priamym účinkom brzdiť rozvoj a progresiu nádoru [1,2].

Vplyv antikoagulačnej liečby na rozvoj nádorov

Warfarín

Warfarín ako antagonistu vitamínu K sa klinicky používa viac ako 50 rokov a považuje sa za zlatý štandard v pre-

vencii a liečbe trombóz [3]. Celosvetovo sa spomedzi antikoagulancií používa na dlhodobú antikoagulačnú liečbu pri širokom spektre indikácií doteraz najviac [4]. V západných krajinách sa predpisuje pri celej škále indikácií u 5–10 % dospeléj populácie [5]. Mechanizmus antikoagulačného účinku warfarínu uvádza schéma 2. Popri tomto hlavnom účinku na hemostázu sa predpokladá, že warfarín navyše zvyšuje aj protinádorovú imunitu a má potenciál zabrániť vzniku nádorov [6].

Podľa neoficiálnych dôkazov sa warfarín už od 60. rokov 20. storočia v predklinických a klinických pozorovaniach spájal s protinádorovými a antimetastatickými účinkami [7,8]. Čoskoro sa o možnom antineoplastickom účinku warfarínu objavili aj dôveryhodné údaje z experimentálnych a epidemiologických štúdií.

Tento predpoklad vychádzal najprv z pozorovaní jeho inhibičného pôsobenia na rast nádorov a ich metastázovanie v rôznych experimentálnych modelových nádorových systémoch [2,9–14]. Aj epidemiologické štúdie poukázali zhodne na to, že užívanie warfarínu by mohlo redukovať výskyt rakoviny [15,16]. Zistenia z klinických štúdií boli pôvodne menej presvedčivé. Avšak v niekoľkých štúdiách sa pozorovalo významné zlepšenie s regre-

sioiu tumoru a s dlhším prežívaním pacientov [2]. Išlo hlavne o rozsiahlu štúdiu U.S. Veterans Administration Cooperative Study, ktorá preukázala zdvojnásobenie mediánu prežitia u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc (Small-Cell Lung Carcinoma – SCLC), ktorí popri chemoterapii dostávali aj warfarín v porovnaní s tými, ktorí mali len samotnú chemoterapiu (50 týždňov vs 24 týždňov, $p = 0,03$) [17]. V ďalšej randomizovanej štúdiu u pacientov s rozsiahlym SCLC sa preukázalo významné zlepšenie v regresii tumoru, s dlhším obdobím remisie ochorenia u pacientov, ktorí dostávali popri chemoterapii warfarín v porovnaní so samotnou chemoterapiou [18]. Podobné nálezy sa zistili v pilotnej štúdiu u 66 pacientov s ohraničeným SCLC, u ktorých sa warfarín pridával k chemoradioterapii [19]. V ďalšej veľkej randomizovanej štúdiu u pacientov s ohraničeným SCLC sa nepodarilo preukázať celkové zlepšenie prognózy po pridaní warfarínu k chemoradioterapii, hoci pri predbežnej analýze sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie dlhodobého prežitia [20].

Popri možnosti, že antitrombotická liečba môže zlepšiť prognózu pacientov s diagnostikovanou rakovinou, sa tiež predpokladá, že liečba môže znížiť výskyt novo-

Schéma 1. Vzťah medzi zhubnými nádormi a venóznym tromboembolizmom (VTE)

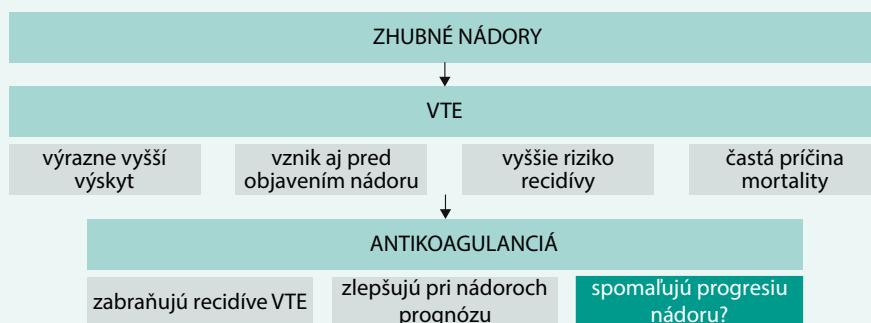
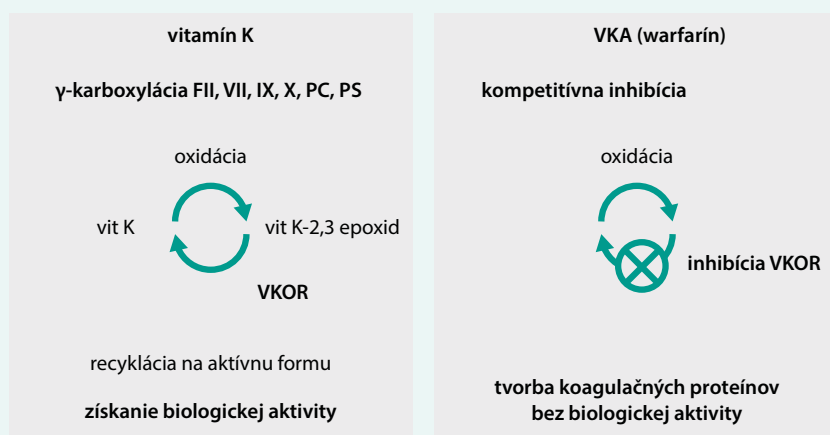


Schéma 2. Mechanizmus antikoagulačného účinku warfarínu



F – koagulačný faktor PC – proteín C PS – proteín S vit K – vitamín K VKA – antagonizy vitamínu K VKOR (vitamín K epoxid reduktáza) – kľúčový enzým v cykle vit K, je farmakologickým cieľom VKA

vzniknutých nádorov. V prospektívnej randomizovanej klinickej štúdii u pacientov s VTE, ktorí sa sledovali v priemere 8,1 roka, sa nový nádor diagnostikoval u 15,8 % pacientov, ktorí dostávali warfarín 6 týždňov v porovnaní s len 10,3 % u pacientov, ktorí dostávali warfarín 6 mesiacov po VTE príhode [8]. Rozdiel bol zrejmy po 2 rokoch sledovania a obmedzil sa na urogenitálne nádory. Rozdiel v celkovom prežívaní v oboch liečebných skupinách sa však nezistil.

Iné antikoagulačná

Predpokladá sa, že aj heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (Low-Molecular-Weight Heparin – LMWH) môžu zlepšiť prognózu pri nádoroch vďaka ich antitrombotickým účinkom, inhibícii koagulačných proteáz alebo aj priamym protinádorovým účinkom [2,21]. Protinádorové účinky LMWH sa intenzívne študovali na predklinických modeloch rakoviny [22]. Prvou randomizovanou, placebom kontrolovanou štúdiou s použitím LMWH u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bez dokázanej trombózy, ktorá mala za cieľ posúdiť účinok dalteparínu na ročné prežívanie, bola štúdia FAMOUS [2]. Zahŕňala 385 pacientov, ktorí na základe randomizácie dostávali počas 1 roka buď dalteparín 5 000 j. subkutánne denne alebo placebo. V podskupine pacientov s dobrou prognózou (tj. u tých, ktorí prežili viac ako 17 mesiacov od randomizácie) bolo očakávanie 2- až 3-ročného prežívania významne vyššie v prospech skupiny s dalteparínom oproti placebo. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že dalteparín má dlhodobý priaznivý účinok na biologické správanie sa nádorových buniek, čo vedie u pacientov s lepšou prognózou k zlepšeniu ich prežívania [2]. Významne lepšia odpoveď nádoru na liečbu a dlhšie prežívanie sa pozoro-

valo aj u pacientov so SCLC, ktorí na základe randomizácie dostali dalteparín a kombinovanú chemoterapiu v porovnaní s chemoterapiou samotnou [2].

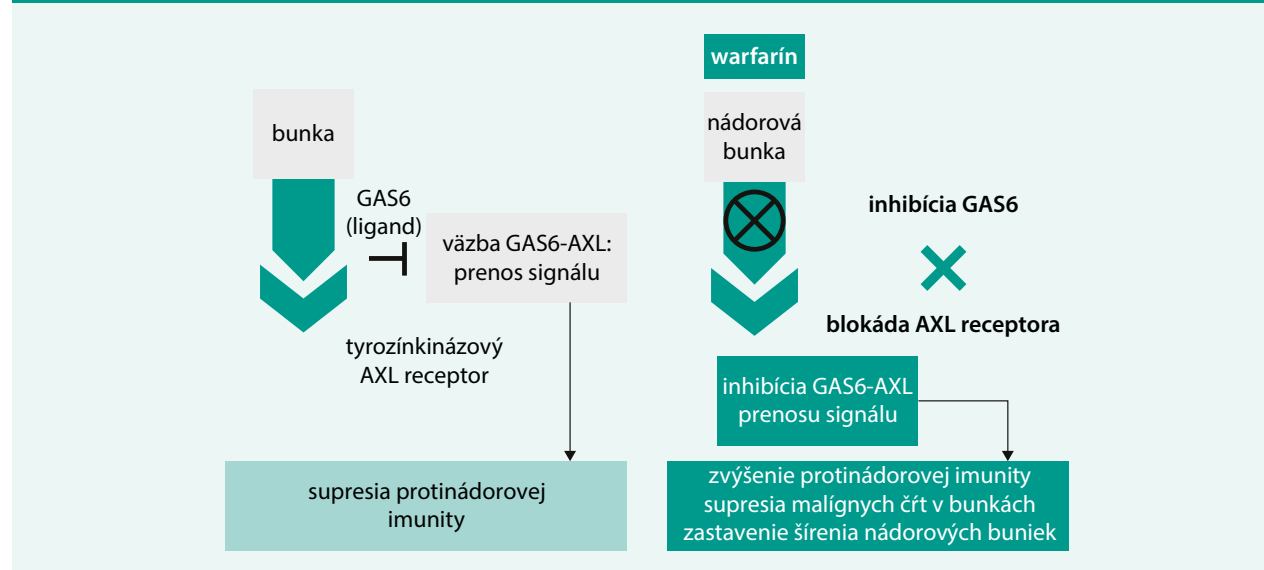
Vo včasných štádiách rakoviny sa však tieto vlastnosti heparínov u pacientov podrobnejšie doteraz nesledovali. Až nedávno sa ukončila štúdia zameraná na to, či adjuvantná liečba LMWH zlepšuje prežívanie pacientov po kompletnej resekcií pre nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) [23]. Pacienti na základe randomizácie dostávali popri štandardnej liečbe buď subkutánne tinzaparín (n = 269), alebo len samotnú štandardnú liečbu (n = 280), s mediánom sledovania 5,7 roka. Medzi oboma skupinami sa nezistil významný rozdiel v kumulatívnom výskyte recidív. Adjuvantné podávanie tinzaparínu teda neovplyvnilo celkové prežívanie ani prežívanie u pacientov bez recidívy po kompletnej resekcií NSCLC. Uvedené výsledky tak zatiaľ nedávajú podnet k ďalšiemu klinickému hodnoteniu LMWH ako protinádorových liečiv [23].

Účinky novších, priamych perorálnych antikoagulantov na progresiu rakoviny sa ešte vo väčšom rozsahu neskúmajú. Zatiaľ sa sledovalo len to, či rivaroxaban a dabigatran ovplyvňujú rast a metastázovanie humánnej rakoviny prsníka v ortotopických xenoštepových modeloch u myší [22]. Napriek účinnej inhibícii koagulácie rivaroxaban ani dabigatran nevedol v týchto modeloch k inhibícii ortotopického rastu a metastázovania bunkovej línie humánnej rakoviny prsníka.

Protinádorový potenciál warfarínu a jeho molekulový mechanizmus

Pôvodne sa protinádorové účinky warfarínu všeobecne pripisovali inhibícii tromboembolizmu, hoci molekulový

Schéma 3. Molekulový mechanizmus protinádorového účinku warfarínu



Tyrozínkinázový AXL receptor prenáša signály väzbou na proteín GAS6. Warfarín špecificky blokuje AXL receptor na nádorových bunkách inhibíciou GAS6. Nekarboxylovaný GAS6 si ponecháva plnú AXL väzbovú afinitu, ale nie je schopný indukovať aktiváciu receptora. Ligand sa tak stáva selektívnym AXL antagonistom.

GAS6 – špecifický proteín brzdiaci rast (Growth Arrest-Specific protein 6), ligand tyrozínkinázového AXL receptora, je vitamín K-dependný, NK bunky – tzv. prirodzení zabíjači (natural killers)

mechanizmus nebol objasnený [14]. Nedávno sa však zistilo, že protinádorová aktivita warfarínu nesúvisí s jeho antikoagulačným účinkom [14].

Liečba warfarínom spôsobuje depléciu zásob vitamínu K, čím vedie k zníženiu aktivity γ -glutamylkarboxylázy a nekarboxylovaných γ -karboxyglutamátových domén proteínov závislých na vitamíne K [24]. Tieto proteíny sú v ľudskom genóme relatívne zriedkavé (s počtom ≤ 14) a pozostávajú hlavne z proteínov zúčastňujúcich sa na procesoch hemokoagulácie a kostnej homeostázy [25]. Výnimkou je GAS6 (Growth Arrest-Specific 6) proteín, ktorý je ligandom tyrozínkinázového AXL receptora súvisiaceho s imunitnou reguláciou a s rozvojom nádorov [26]. Tyrozínkinázový AXL receptor je zapojený do viacerých celulárnych funkcií, ako je rast, migrácia, agregácia a protizápalové procesy v mnohých typoch buniek. Expresia AXL receptora je spojená s agresívnymi nádormi a so zlou prognózou pacienta pri viacerých malignitách, akou je napr. rakovina pankreasu [27]. Prenos signálu cez AXL receptor (väzbou proteínu GAS6) potláča protinádorovú imunitu [13,14].

Warfarín blokuje γ -karboxyláciu glutamových kyselín, závislú na vitamíne K [24] a na indukovaní aktivity AXL receptora je potrebná doména GAS6 bohatá na γ -karboxyglutamovú kyselinu [28,29]. Preto sa predpokladá, že protinádorová aktivita warfarínu súvisí s inhibíciou GAS6-sprostredkovanej aktivácie AXL receptora na nádorových bunkách. Warfarín už v malých dávkach (výrazne pod koncentráciou potrebnou na dosiahnutie antikoagulácie) špecificky blokuje aktiváciu tyrozínkinázového AXL receptora na nádorových bunkách in-

hibíciou prostredníctvom väzby jeho liganda – vitamín K-dependentného GAS6 proteínu [13,14,30]. Nekarboxylovaný GAS6 proteín si pritom plne zachováva väzbovú afinitu voči AXL receptoru, ale nie je schopný indukovať jeho aktiváciu, čím sa ligand stáva selektívnym AXL antagonistom (schéma 3).

Prenos signálu cez AXL receptor, indukovaný GAS6 proteínom, sa teda považuje za kľúčový faktor progresie nádoru a jeho inhibícia warfarínom (prípadne inými tumor-špecifickými látkami viažucimi sa na AXL receptor) môže zastaviť šírenie rakovinových buniek [6,14]. Tieto zistenia vychádzajú hlavne z experimentálnych modelov u myši, u ktorých warfarín bráni tumorigenéze inhibíciou väzby GAS6-AXL na nádorových bunkách a nezávisle od antikoagulácie zvyšuje protinádorovú imunitnú odpoveď [6,13,14]. Zvyšuje protinádorovú aktivitu tzv. prirodzených zabíjačov (natural killers), čiže NK buniek. Pozorovaný súvis medzi užívaním warfarínu a nižším výskytom rakoviny (protinádorový potenciál warfarínu) je teda aspoň sčasti dôsledkom zvýšeného protinádorového imunitného dohľadu (surveillance) vo včasných štádiách rakoviny [14]. Warfarín zabraňuje nadobudaniu malígnych črt buniek, ktoré sú charakteristické pre agresívne karcinómy [13,14]. Inhibíciou GAS6 proteínom indukovanej aktivácie AXL receptora warfarín tiež inhibuje migráciu, invazivitu a proliferáciu nádorových buniek, zatiaľ čo zvyšuje prirodzenú apoptózu a senzitivitu na chemoterapiu. Týmto spôsobom môže warfarín zlepšiť prognózu pacientov s nádormi exprimujúcimi AXL receptor [14]. Mechanizmus protinádorového účinku warfarínu schematicky znázorňuje schéma 3.

Tab. 1. Posúdenie vzťahu medzi užívaním warfarínu a výskytom nádorov: populačná štúdia. Upravené podľa [6]

	populácia Nórov (celá kohorta)	užívajúci warfarín ≥ 6 mesiacov (≥ 2 roky pred diagnózou nádoru)	neužívajúci warfarín
počet osôb	1 256 725	92 942 (7,4 %)	1 163 783 (92,6 %)
pohlavie	♂ 607 350 (48,3 %) ♀ 649 375 (51,7 %)	♂ 57 370 (61,7 %)	♀ 613 803 (52,7 %)
vek, priemer (SD)	≥ 50 rokov	70,2 (8,2) rokov	63,9 (8,6) rokov
vznik zhubného nádoru za 7 rokov	132 687 (10,6 %)	8 754 (9,4 %)	123 933 (10,6 %)

SD – smerodajná odchýlka/standard deviation (v zátvorkách)

Tab. 2. Výsledky populačnej štúdie – výskyt nádorov v podskupinách pacientov užívajúcich warfarín (všetky indikácie a z indikácie pre fibriláciu predsieni) oproti tým, ktorí ho neužívali. Upravené podľa [6]

pomer výskytu – IRR (95 % CI)	všetci užívajúci warfarín n = 92 942	užívajúci warfarín pre FP n = 33 313
výskyt nádoru vo všetkých lokalitách	0,84 (0,82–0,86)	0,62 (0,59–0,65)
prostata	0,69 (0,65–0,72)	0,60 (0,55–0,66)
pľúca	0,80 (0,75–0,86)	0,39 (0,33–0,46)
prsník	0,90 (0,82–1,00)	0,72 (0,59–0,87)
hrubé črevo	0,99 (0,93–1,06)*	0,71 (0,63–0,81)

IRR – pomer výskytu/Incidence Rate Ratio CI – konfidenčný interval FP – fibrilácia (flutter) predsieni * – nevýznamný rozdiel

Protinádorové účinky warfarínu – máme na to reálne dôkazy?

Posúdením vzťahu medzi užívaním warfarínu a výskytom nádorov sa zaoberala rozsiahla populačná štúdia vychádzajúca z Nórskeho národného registra, Nórskej preskripčnej databázy a Nórskeho registra nádorov, ktorá prebiehala počas 7-ročného observačného obdobia (2006–2012) [6].

Kohorta zahŕňala obyvateľov Nórska starších 50 rokov ($n = 1\,256\,725$) a skladala sa z 2 skupín – užívajúcich a neužívajúcich warfarín (tab. 1). Podskupinu tvorili tí pacienti, ktorí užívali warfarín pre fibriláciu alebo flutter predsiení. Za užívanie warfarínu sa považovalo, ak ho pacient užíval minimálne 6 mesiacov a viac ako 2 roky pred diagnostikovaním akéhokoľvek nádoru.

Po úprave podľa veku a pohlavia sa u pacientov užívajúcich warfarín oproti tým, ktorí ho neužívali, významne menej často diagnostikovala rakovina (9,4 % vs 10,6 %), s významne nižším pomerom výskytu (incidence rate ratio – IRR) rakoviny – celkovo vo všetkých lokalitách: IRR 0,84; 95% konfidenčný interval (CI) 0,82–0,86, ako aj na častých orgánovo špecifických miestach: prostata 0,69 (95% CI 0,65–0,72); pľúca 0,80 (95% CI 0,75–0,86); prsník 0,90 (95% CI 0,82–1,00). Významný účinok sa nepozoroval jedine pri rakovine hrubého čreva (IRR 0,99; 95% CI 0,93–1,06), tab. 2.

Výskyt všetkých nádorov bol významne nižší (16% redukcia rizika vzniku) u pacientov užívajúcich warfarín oproti tým, ktorí ho neužívali. Užívanie warfarínu znížilo riziko rakoviny prostaty o 31 %, rakoviny pľúc o 20 % a rakoviny prsníka o 10 % [6].

Aby sa vylúčili pacienti, ktorí by mohli dostávať warfarín pre VTE v súvislosti s okolným nádorom, zvlášť sa analyzovala len podskupina pacientov, u ktorých sa warfarín indikoval pre fibriláciu alebo flutter predsiení. Ich IRR boli pri všetkých lokalitách nádorov nižšie než u tých, ktorí warfarín neužívali. Pri analýze podskupiny pacientov s fibriláciou alebo flutterom predsiení bol IRR nádorov nižší vo všetkých lokalitách (IRR 0,62; 95% CI 0,59–0,65) a na všetkých najčastejších miestach: pľúca 0,39 (95% CI 0,33–0,46); prostata 0,60 (95% CI 0,55–0,66); prsník 0,72 (95% CI 0,59–0,87) a dokonca aj v hrubom čreve, 0,71 (95% CI 0,63–0,81), tab. 2 [6].

Záver

Primárnym účinkom warfarínu je jeho antikoagulačné pôsobenie a ochrana pred trombózou. Pozornosť si však zasluhuje aj jeho ďalší priaznivý účinok, ktorý poskytuje možnú ochranu pred vznikom zhubných nádorov.

Ako sa zistilo v nedávnej rozsiahlej populačnej štúdii u osôb nad 50 rokov, pri užívaní warfarínu sa významne znižuje riziko vzniku širokého spektra zhubných nádorov [6]. Tento nález by mohol mať významné dôsledky pre výber medikácie u pacientov, ktorí potrebujú antikoaguláciu. Warfarín, ktorý na svete používajú milióny dospelých, môže pomáhať v prevencii rakoviny, so širokým protinádorovým potenciálom. Napriek určitým obmedzeniam observačnej štúdie, doterajšie výsledky podporujú hypotézu, že warfarín znižuje výskyt rakoviny,

čím dávajú podnet k ďalšiemu výskumu v onkologickej oblasti.

Warfarín je „starý“ liek, ktorý postupne odкрýva svoje doteraz neobjavené vlastnosti. Zdá sa, že vo svojej dlhej histórii nám warfarín v budúcnosti bude mať ešte čo o sebe prezradiť. Netreba pri ňom zabúdať, že popri jeho hlavnom antikoagulačnom účinku by sme mohli využiť aj jeho extra výhody – vo forme „pleiotropných“ účinkov predstavujúcich možný benefit v prevencii rakoviny.

Literatúra

1. Zacharski LR. Anticoagulants in cancer treatment: malignancy as a solid-phase coagulopathy. *Cancer Lett* 2002; 186(1): 1–9. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00258-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00258-6)>.
2. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus Low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10(1): 72–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.10-1-72>>.
3. Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. Samed: Bratislava 2014. ISBN 9788097082581.
4. Keeling D, Baglin T, Tait C et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 311–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x>>.
5. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR et al. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Data-bank. *Arch Surg* 2011; 146(5): 565–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2010.313>>.
6. Haaland GS, Falk RS, Straume O et al. Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years. *JAMA Intern Med* 2017; 177(12): 1774–1780. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5512>>.
7. McCulloch P, George WD. Warfarin inhibition of metastasis: the role of anticoagulation. *Br J Surg* 1987; 74(10): 879–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800741005>>.
8. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1953–1958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200006293422604>>.
9. Ryan JJ, Ketcham AS, Wexler H. Reduced incidence of spontaneous metastases with long-term Coumadin therapy. *Ann Surg* 1968; 168(1): 163–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-196807000-00021>>.
10. Williamson RC, Lyndon PJ, Tudway AJ. Effects of anticoagulation and ileal resection on the development and spread of experimental intestinal carcinomas. *Br J Cancer* 1980; 42(1): 85–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1980.206>>.
11. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80(1): 10–23.
12. Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AC. Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(Suppl 1): 69–77.
13. Paolino M, Choidas A, Wallner S et al. The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells. *Nature* 2014; 507(7493): 508–512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12998>>.
14. Kirane A, Ludwig KF, Sorrelle N et al. Warfarin blocks Gas6-mediated Axl activation required for pancreatic cancer epithelial plasticity and metastasis. *Cancer Res* 2015; 75(18): 3699–3705. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2887-T>>.
15. Tagalakis V, Tamim H, Blostein M et al. Use of warfarin and risk of urogenital cancer: a population-based, nested case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8(5): 395–402. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70046-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70046-3)>.
16. Kinnunen PT, Murtola TJ, Talala K et al. Warfarin use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate

Cancer. Scand J Urol 2016; 50(6): 413–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21681805.2016.1228085>>.

17. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: final report of VA Cooperative Study #75. Cancer 1984; 53(10): 2046–2052. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19840515\)53:10<2046::aid-cnrcr2820531007>3.0.co;2-f](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19840515)53:10<2046::aid-cnrcr2820531007>3.0.co;2-f)>.

18. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 1989; 7(8): 993–1002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1989.7.8.993>>.

19. Aisner J, Goutsou M, Maurer LH et al. Intensive combination chemotherapy, concurrent chest irradiation, and warfarin for the treatment of limited-disease small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B pilot study. J Clin Oncol 1992; 10(8): 1230–1236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1992.10.8.1230>>.

20. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1997; 15(11): 3378–3387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1997.15.11.3378>>.

21. Thodiyil P, Kakkar AK. Can low-molecular-weight heparins improve outcomes in patients with cancer? Cancer Treat Rev 2002; 28(3): 151–155.

22. Buijs JT, Laghmani EH, van den Akker RFP et al. The direct oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran do not inhibit orthotopic growth and metastasis of human breast cancer in mice. J Thromb Haemost 2019; 17(6): 951–963. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14443>>.

23. Meyer G, Besse B, Doubre H et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. Eur Respir J 2018; 52(4). pii: 1801220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01220-2018>>.

24. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.

Chest 2001; 119(Suppl): S8–S21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.8s>.

25. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. Thromb Haemost 2007; 98(1): 120–125.

26. Davra V, Kimani SG, Calianese D et al. Ligand activation of TAM family receptors – implications for tumor biology and therapeutic response. Cancers (Basel) 2016; 8(12). pii: E107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/cancers8120107>>.

27. Song X, Wang H, Logsdon CD et al. Overexpression of receptor tyrosine kinase Axl promotes tumor cell invasion and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer 2011; 117(4): 734–743. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25483>>.

28. Hasanbasic I, Rajotte I, Blostein M. The role of gamma-carboxylation in the anti-apoptotic function of gas6. J Thromb Haemost 2005; 3(12): 2790–2797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01662.x>>.

29. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. FEBS J 2006; 273(23): 5231–5244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05529.x>>.

30. Tsou WI, Nguyen KQ, Calarese DA et al. Receptor tyrosine kinases, TYRO3, AXL, and MER, demonstrate distinct patterns and complex regulation of ligand-induced activation. J Biol Chem 2014; 289(37): 25750–25763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M114.569020>>.

prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.

✉ anna.remkova@szu.sk

I. interná klinika LF SZU a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava, Slovenská republika
www.szu.sk

Doručeno do redakcie 8. 6. 2019

Přijato po recenzi 9. 7. 2019

Imunodeficiency in the differential diagnosis of interstitial lung processes

Martina Doubková¹, Jana Špeldová¹, Zita Chovancová²

¹ *Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice*

² *Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

Souhrn

Intersticiální plicní procesy (IPP), neboli difúzní parenchymatózní onemocnění plic, jsou širokou skupinou onemocnění, která jsou charakterizována různým stupněm plicní fibrózy a zánětu, a to nejen na úrovni plicního intersticia. IPP se vyskytují zejména v dospělosti s maximem manifestace mezi 40.–70. rokem věku. Ačkoli se IPP vyskytují nejčastěji samostatně jako základní diagnóza, patří též do portfolia plicního postižení u pacientů s některými primárními imunodeficiencemi. Autoři prezentují kazuistiky pacientů s primárními imunodeficiencemi, u kterých se vyskytuje intersticiální plicní postižení a které se zároveň mohou manifestovat až v dospělém věku. Jedná se zejména o běžnou variabilní imunodeficienci (Common Variable ImmunoDeficiency – CVID) a deficienci cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA4). Navíc uvádí kazuistiku pacienta se silikózou, u kterého byla zjištěna významná lymfocytopenie. U pacientů s nově zjištěným intersticiálním plicním postižením tedy musíme myslet na rozvoj primární poruchy imunitního systému. Základní imunologické laboratorní vyšetření humorální a buněčné imunity by proto mělo tvořit nezbytnou součást diferenciálně diagnostického algoritmu intersticiálních plicních postižení.

Klíčová slova: běžná variabilní imunodeficiency – deficienci cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 – imunologické laboratorní vyšetření – intersticiální plicní procesy – primární imunodeficiency

Immunodeficiency in the differential diagnosis of interstitial lung diseases

Summary

Interstitial lung processes (IPP), or diffuse parenchymal lung diseases, are a broad group of diseases characterized by varying degrees of pulmonary fibrosis and inflammation affecting predominantly, but not exclusively, pulmonary interstitium. IPP mostly occur in adulthood with maximum manifestation between 40 and 70 years of age. Although IPP mostly present as a primary diagnosis, they also belong to the portfolio of pulmonary disorders in patients with primary immunodeficiencies. The authors present case reports of patients with interstitial lung involvement and primary immunodeficiencies [particularly those manifesting also in adulthood, such as common variable immunodeficiency (CVID), and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) deficiency]. In addition, we report the case of silicosis patient with severe lymphopenia. Therefore, in patients with newly diagnosed interstitial lung disease, congenital immune system disorder should be considered. Basic immunological laboratory examination of humoral and cellular immunity should be an essential part of the differential diagnosis algorithm for interstitial lung disease.

Key words: common variable immunodeficiency – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) deficiency – immunology laboratory investigation – interstitial lung disease – primary immunodeficiencies

Úvod

Intersticiální plicní procesy (IPP), jinak zvané i difúzní parenchymatózní nemoci plic, jsou širokou skupinou onemocnění. IPP jsou charakterizovány různým stupněm zánětu a plicní fibrózy nejen na úrovni plicního intersticia, ale i plicních kapilár, endotelu a bronchiolů

(dle Americké hrudní společnosti/American Thoracic Society – ATS) [1]. Tato skupina chorob má řadu společných rysů, včetně podobných klinických příznaků, radiologického nálezu a obdobné patofyziologie. Z těchto důvodů není často diferenciální diagnostika snadná. Uplatňuje se multidisciplinární přístup vyžadující spolupráci mezi

kliniky a radiology, chirurgie a pathology. IPP se třídí do skupin podle různých hledisek: na IPP ze známých příčin, idiopatické intersticiální pneumonie, granulomatózní procesy a jiné [1]. IPP mohou být primární (sarkoidóza) nebo sekundární spojené s jinými onemocněními a setkáváme se s nimi také u jedinců s primárními či sekundárními poruchami imunitního systému.

Etiopatogeneze IPP není sice dosud objasněna, nicméně se předpokládá, že se na jejich rozvoji významným způsobem podílejí mechanismy imunitního systému [1]. V roce 1973 byla poprvé popsána přítomnost folikulárních agregátů v bronchiální stěně králíků, která byla nazvána „s bronchy asociovaná lymfatická tkáň“ (Bronchus Associated Lymphoid Tissue – BALT), která byla řazena původně mezi sekundární lymfatické orgány (SLO) podobně jako lymfatické uzliny, slezina nebo s gastrointestinálním traktem asociovaná lymfatická tkáň (GALT) včetně Peyerových plátů ve střevě [2,3]. SLO vytvářejí optimální prostředí pro rozvoj imunitní odpovědi a dochází v nich ke kontaktu mezi T-lymfocyty a B-lymfocyty a antigen prezentujícími dendritickými buňkami. Později bylo zjištěno, že se BALT značně odlišuje od SLO charakteru Peyerových plátů ve střevě [4], a proto byla následně zařazena mezi tzv. terciární lymfatické orgány (TLO). Ty představují vysoce organizované imunologické struktury, které vznikají v místě infekce, autoimunitních procesů, chronické imunitní stimulace nebo nádorového bujení [5]. Podílejí se na rozvoji a udržování imunitní odpovědi zejména v případě přetrvávající extravazace leukocytů a přítomnosti dostatečného množství antigenů, tak jak je tomu např. v místě chronické infekce, autoimunitních procesů nebo rejekce transplantátu [5]. BALT byla nalezena u IPP v rámci CVID, systémových onemocnění pojiva, idiopatické plicní fibrózy, hypersenzitivní pneumonie, a podílí se tak pravděpodobně na rozvoji zánětu a plicní fibrózy [6,7].

Většina imunodeficientních onemocnění není dnes chápána pouze jako porucha funkce imunitního systému ve smyslu prostého snížení jeho funkce, ale komplexněji též v rámci přítomné dysregulace imunitního systému. S tím souvisí také to, že s celou řadou imunodeficientních onemocnění se pojí vyšší výskyt autoimunitních procesů. Prakticky všechny imunodeficientní stavy mohou mít i respirační symptomatologii. Navíc u některých z nich může dojít přímo k rozvoji intersticiálního plicního procesu tak jako v následujících kazuistikách.

Kazuistiky

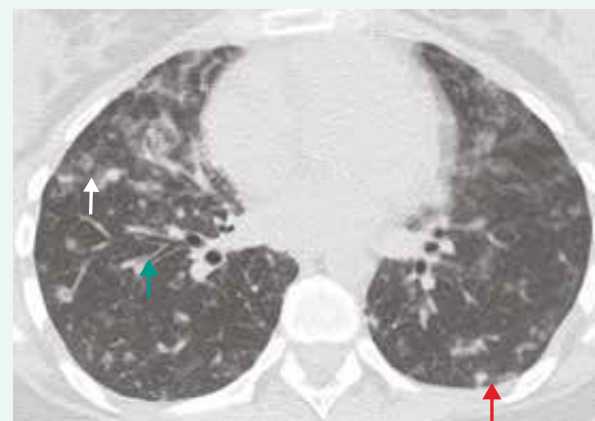
Kazuistika 1: Běžná variabilní imunodeficiency (CVID)

22letá pacientka (nekuřačka) byla přijata na plicní kliniku pro oboustrannou plicní infiltraci s podezřením na pneumonii. Její osobní anamnéza byla z pohledu sledovaných onemocnění bez pozoruhodností. Udávala však, že od 16 let trpěla častějšími infekcemi horních dýchacích cest. Nicméně otitidu, sinusitidu, meningitidu nebo pneumonii v minulosti nikdy neprodělala. Pracovala v obchodě

s textilem. Kromě hormonální antikoncepce neužívala pravidelně žádné léky. Biochemické vyšetření a krevní obraz byly v normě. Po přeléčení pneumonie antibiotickou léčbou nedošlo k regresi radiologického nálezu. Na HRCT hrudníku byla stále přítomna oboustranná nehomogenní plicní infiltrace s hraniční hilovou a mediastinální lymfadenopatií (obr. 1). Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) ukázala lymfocytární alveolitidu (60 % lymfocytů v BAL; norma < 15 %), mikrobiologie byla negativní. Pro podezření na intersticiální plicní proces bylo u pacientky indikováno provedení plicní biopsie. Histopatologicky (chirurgická plicní biopsie) byl prokázán intersticiální plicní proces s bronchiolární akcentací lymfocytárních infiltrátů s mírnou plicní fibrózou a přítomností granulomů bez nekrotizace. V diferenciální diagnostice se zvažovala hypersenzitivní pneumonie, systémové onemocnění pojiva nebo polékové postižení. Vyvolávající příčina plicního postižení zjištěna nebyla. Pacientce byla nasazena imunosupresivní léčba systémovými kortikoidy (metylprednisolon v dávce 24 mg denně), při které došlo k téměř kompletní radiologické regresi. Snižování dávek kortikoidů však vedlo k relapsu onemocnění. Při doplnění základního imunologického laboratorního vyšetření byla prokázána hypogamaglobulinémie ve všech imunoglobulinových třídách [IgG 1,51 g/l (referenční rozmezí 7,51–15,6 g/l); IgM 0,10 g/l (0,4–2,3 g/l); IgA 0,08 g/l (0,7–4,0 g/l); IgE < 1 U/l (0–90 U/l)]. Proto bylo u pacientky vysloveno podezření na diagnózu běžné variabilní imunodeficiency (CVID). U pacientky byly vyloučeny sekundární ztráty imunoglobulinů a zjištěna snížená koncentrace specifických protilátek proti proteinovým i polysacharidovým antigenům (protilátky ve třídě IgG proti tetanickému toxoidu 0,037 IU/ml – protektivní hodnoty > 0,12 IU/ml), proti pneumokokovým pouzderým polysacharidům

Obr. 1. HRCT hrudníku u pacienta s GLID/CVID.

Hraniční lymfadenopatie mediastinální a hilová, nepravidelné centrilobulární opacities (bílá šipka), nodularity zejména subpleurálně (červená šipka), bronchiektázie/bronchioloektázie (zelená šipka). IPP byla histologicky verifikována jako GLILD/CVID. Z archivu autorky



< 3,3 mg/l (protektivní hodnoty > 15,4 mg/l) a proti *Haemophilus influenzae* typu b 0,011 mg/l (> 0,09 mg/l). U pacientky byla zahájena intravenózní substituční imunoglobulinová léčba v dávce 25 g měsíčně. Histopatologický plicní nález byl na podkladě výše uvedených skutečností přehodnocen a změněn na diagnózu granulomatózního lymfatického intersticiálního onemocnění plic (Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease – GLILD), které patří do obrazu možného intersticiálního postižení plicní tkáně u pacientů s CVID. V terapii IPP bude i nadále pokračováno s imunosupresivní léčbou kortikoidy v udržovací dávce mezi 5–15 mg/kg/den. Vzhledem k rozsahu IPP, funkčnímu postižení, nutnosti vyšších dávek kortikoidů (> 15 mg/kg/den) a netoleranci azatioprinu, je plánována kombinovaná léčba s antiCD20-monoklonální protilátkou.

Běžná variabilní imunodeficiency (Common Variable Immunodeficiency – CVID) patří mezi nejčastější symptomatické protilátkové imunodeficiency. Z této heterogenní skupiny onemocnění bylo do dnešní doby vyčleněno několik nových nozologických jednotek, protože byly identifikovány genetické mutace vedoucí ke klinickému a laboratornímu obrazu CVID [8]. Toto onemocnění je charakterizováno snížením koncentrace celkových imunoglobulinů ve třídě IgG a IgA anebo IgM; pacienti mají také porušenou protilátkovou odpověď po antigenní stimulaci a jsou vyloučeny ostatní příčiny hypogamaglobulinémie. V roce 2016 byla publikována nová diagnostická kritéria tohoto onemocnění (tab. 1) [9]. V popředí

klinických příznaků pacientů s diagnózou CVID stojí opakované závažné infekce zejména ORL oblasti a dýchacích cest (otitidy, sinusitidy, pneumonie). Nejčastějším chronickým plicním nálezem jsou bronchiektázie jako výsledek opakujících se plicních zánětů. Do obrazu plicního postižení patří u těchto pacientů i kombinace granulomatózního plicního postižení v kombinaci s lymfoproliferací (GLILD). Výrazem dysregulace funkce imunitního systému těchto pacientů je vyšší frekvence výskytu autoimunitních onemocnění (zejména hematologických, ale i jiných), lymfoproliferativních poruch (generalizovaná lymfadenopatie, splenomegalie), ale také zvýšená frekvence maligních onemocnění zejména gastrointestinálního a lymfatického systému (tab. 2) [10]. Základem léčby těchto pacientů je substituční imunoglobulinová léčba, která je aplikována buď intravenózně nebo subkutánně, a dále symptomatická léčba infekcí a dalších přidružených komplikací tohoto onemocnění [11].

Kazuistika 2: Deficiency cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA4)

25letá pacientka (nekuřačka) dlouhodobě sledovaná pro juvenilní revmatoidní artritidu, opakované iridocyklitidy, kortikodependentní ložiskové postižení mozku manifestující se epileptickými záchvaty typu grand mal, neuropatii a zánětlivé střevní onemocnění, byla odeslána pro dušnost a podezření na intersticiální plicní proces dle zobrazovacích metod. Na HRCT hrudníku byla patrná nodulární plicní infiltrace s predilekcí vpravo (obr. 2). Bron-

Tab. 1. Diagnostická ICON kritéria stanovení diagnózy běžné variabilní imunodeficiency (CVID). Upraveno podle [9]

alespoň jedna klinická manifestace imunodeficiency: infekce, autoimunita, lymfoproliferace (pokud jsou ale splněny body 2 a 5, není tato manifestace bezpodmínečně nutná, zejména u osob s pozitivní rodinnou anamnézou)

opakovaně prokázané snížení koncentrace IgG pod dolní referenční mez

snížení koncentrace IgA nebo IgM pod dolní referenční mez

prokázání porušené protilátkové odpovědi po vakcinaci (nízká odpověď po antigenní stimulaci proteinovým nebo polysacharidovým antigenem)

vyloučení jiných příčin hypogamaglobulinémie

není třeba provádět molekulárně genetické testy na geny asociované s fenotypem CVID

CVID diagnózu se nedoporučuje stanovovat u pacienta mladšího 4 let, nicméně věkový faktor v ICON kritériích zahrnut přímo není

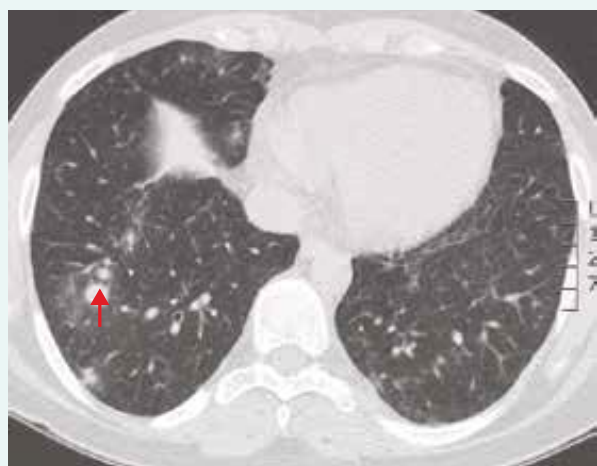
Tab. 2. Základní klinické příznaky u pacientů s dg. CVID, CTLA4 deficiency a CD4 lymfocytopenie

CVID [10]	pneumonie (32 %), autoimunitní onemocnění (29 %), splenomegalie (26 %), bronchiektázie (23 %), granulomy (9 %), enteropatie (9 %), solidní tumory (5 %), meningitidy/encefalitidy (4 %), lymfomy (3 %)
CTLA4 deficiency [15]	plicní postižení (GLILD, fibróza, bronchiektázie), cytopenie (autoimunitní hemolytická anémie, trombocytopenie nebo neutropenie), gastrointestinální postižení (průjem, enteropatie), autoimunitní onemocnění (diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida, artritida, psoriáza, uveitida, vitiligo, myastenia gravis), lymfadenopatie, splenomegalie, lymfocytární infiltrace nelymfoidních orgánů (plíce, kostní dřeň, střeva, mozek), malignity
CD4 lymfocytopenie [18]	infekce 75 %: virové infekce (lidský papilomavirus, herpetická meningoencefalitida, diseminovaný herpes, hepatitida, progresivní multifokální leukoencefalopatie, infekce <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nebo jinými mykobakteriemi, pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>); houbové infekce (orální, kožní a vaginální kandidóza, kryptokoková meningitida a osteomyelitida, onychomykóza); malignity 40 % (leptomeningeální lymfom, Hodgkinův a nonHodgkinův lymfom, karcinom – prostaty, štítné žlázy, tlustého střeva, invazivní skvamózní buněčný karcinom, adrenokortikotropní hormon produkující adenom); autoimunitní onemocnění 21 % (idiopatická trombocytopenická purpura a anémie, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematosus, lichen planus); neurologická onemocnění 13 % (subakutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie, neuropatie)

choskopicky z bronchoalveolární laváže byla potvrzena lymfocytární alveolitida a transbronchiální plicní biopsie prokázala lymfocytární celulizaci s mnohоядерными pěnitými buňkami. Nemocná užívala vzhledem ke své diagnóze juvenilní revmatoidní artritidy imunosupresivní léčbu (kortikoidy a cyklosporin). Plicní nález byl uzavřen jako intersticiální plicní proces v rámci zatím neklasifikovaného systémového onemocnění s multiorgánovým postižením (plíce, klouby, CNS, oči, gastrointestinální trakt). Při imunologickém laboratorním vyšetření byla zjištěna snížená koncentrace imunoglobulinů (IgG 2,71 g/l, IgM 0,22 g/l, IgA 0,08 g/l) a nemocná byla pro nespecifický imunodeficientní syndrom nejasné etiologie podávána intravenózní substituční imunoglobulinová terapie (IntraVenous ImmunoGlobulin – IVIG). V průběhu let došlo i přes zavedenou léčbu (IVIG, metotrexát, azatioprin, cyklosporin, leflunomid) k progresi intersticiálního plicního postižení, zhoršení neurologického nálezu a zánětlivého střevního onemocnění. Histologické vyšetření vzorků střevní tkáně nepotvrdilo diagnózu idiopatického zánětlivého střevního onemocnění. U pacientky bylo následně provedeno genetické vyšetření, které prokázalo deficit cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA4). Tato mutace by mohla být kauzální a vést k výše uvedeným autoimunitním projevům. Pacientka je indikována k terapii abataceptem (molekula CTLA4 fúzovaná s Fc částí imunoglobulinu IgG), ovlivňujícím činnost T-lymfocytů a působícím imunosupresivně.

Cytotoxický T-lymfocytární antigen 4 (CTLA4) je zásadním velmi významným regulátorem imunitní odpovědi. Je konstitutivně exprimován na povrchu regulačních T-lymfocytů (Treg), přičemž na ostatních T-lymfocytech se objevuje až po jejich stimulaci [12].

Obr. 2. HRCT hrudníku u pacientky se vzácným onemocněním, CTLA4 deficiencí (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 deficiency), onemocněním, které je charakterizováno granulomy obsahujícími CD4⁺ T-lymfocyty. Nodulární zastínění s predilekcí vpravo (červená šipka). Z archivu autorky



CTLA4 hraje zásadní roli v udržování imunitní homeostázy, protože představuje kontrolní bod (checkpoint) sloužící k regulaci imunitní odpovědi. CTLA4 jako inhibiční receptor na povrchu T-lymfocytů soutěží s aktivním receptorem CD28 o vazbu 2 společných ligandů CD80 a CD86 na povrchu antigen prezentujících buněk, přičemž afinita a avidita vazby CTLA4 na CD80 a CD86 je v porovnání s CD28 vyšší [13]. Po vazbě ligandů CD80 a CD86 na receptor CTLA4 dochází k jejich internalizaci do nitra buňky, čímž dochází ke snížení aktivace T-lymfocytů zprostředkované antigen prezentujícími buňkami. Pacienti s CTLA4 deficiencí tedy vykazují klinické příznaky související s dysregulací imunitního systému. Mezi základní příznaky patří náchylnost k závažným respiračním infekcím, průjmům, rozvoj nejrůznějších autoimunitních onemocnění a přítomnost lymfocytárních infiltrátů a tvorby granulomů (tab. 2). Kromě náchylnosti k infekčním komplikacím pacienti trpí autoimunitním onemocněním (tyreoiditidy, cytopenie). Podobně jako u CVID i v tomto případě nacházíme IPP typu GLILD s plicními noduly a lymfocytárními infiltráty, splenomegalií a lymfadenopatií. Léčba těchto pacientů spočívá v řešení imunodeficiency i dysregulace imunitního systému. Imunodeficiency je zmírňována podáváním substituční imunoglobulinové léčby, někdy též s nutností antibiotické profylaxe. Pro léčbu dysregulace imunitního systému však neexistují žádné doporučené postupy. Nejčastěji se používají kortikoidy, jisté zkušenosti jsou i s používáním jiných imunosupresivních léčiv (rituximab, mykofenolát mofetil, cyklosporin A nebo anti-TNF léčba či vedoluzimab) [14,15]. Možností léčby těchto pacientů je také podávání abataceptu (CTLA4 fúzního proteinu, který je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy), který by mohl sloužit jako substituce CTLA4 při jeho nedostatku u těchto pacientů [16]. U těžkých případů je ke zvážení též provedení transplantace hematopoetických krevních buněk [15].

Kazuistika 3: Deficit buněčné imunity (lymfocytopenie; podezření na idiopatickou CD4⁺ lymfocytopenii)

57letý pacient (bývalý kuřák) byl přijat na plicní kliniku pro rozsáhlou oboustrannou plicní infiltraci s pleurálním výpotkem charakteru exsudátu s mediastinální lymfadenopatií (obr. 3), teplotami a zánětlivou aktivitou (CRP 90 mg/l; referenční rozmezí 0–10 mg/l). Chronicky žádnou medikaci neužíval. Pracoval jako výtvarník a sochař (práce s pískovcem). V předchorobí netrpěl na opakované infekce. V diferenciálním rozpočtu leukocytů byl patrný pokles absolutního počtu lymfocytů ($0,21 \times 10^9/l$; referenční rozmezí $0,8–4,0 \times 10^9/l$). Tato lymfocytopenie přetrvávala po celou dobu našeho sledování, a to i po přeléčení pneumonie s poklesem zánětlivých parametrů. Stav byl uzavřen jako oboustranná pneumonie, ale vzhledem k pouze částečné regresi plicního nálezu po antibiotické léčbě a podezření na IPP proces včetně pneumokoníózy byla s odstupem provedena plicní biopsie. Histologicky (chirurgická plicní biopsie) byla prokázána chronická forma silikózy s nevratnými fibrotic-

kými změnami (vazivovatění jemné plicní tkáně). Při laboratorním vyšetření se zaměřením na imunologické parametry byly vyšetřeny základní buněčné lymfocytární subpopulace s nálezem sníženého absolutního i relativního počtu pomocných $CD4^+$ Th lymfocytů: $0,01 \times 10^9/l$ (referenční mez $0,30-1,40 \times 10^9/l$), 10 % (referenční mez 28–57 %). Koncentrace celkových imunoglobulinů byla v normě, vyšetřené autoprotilátky (ANA, anti-ENA, RF, anti-CCP, ANCA) byly negativní. Při pátrání po etiologii těžké $CD4^+$ lymfocytopenie jsme vyloučili HIV infekci. V diferenciálním rozpočtu leukocytů odebraném praktickým lékařem před 2 a 7 lety byl též přítomen pokles absolutního počtu lymfocytů ($0,10 \times 10^9/l$ a $0,15 \times 10^9/l$). Další imunologické vyšetření již pacient nepodstoupil, protože zemřel měsíc po chirurgické plicní biopsii na virovou pneumonii (virus influenzae typu A). Při pitvě se nezjistila jiná patologie (autoimunita nebo malignita) než silikóza a oboustranná pneumonie. I když pacient trpěl několik let opakovaně prokázanou lymfopenií v absolutních počtech, diagnóza idiopatické $CD4^+$ lymfocytopenie u něj nebyla jednoznačně prokázána, protože pro její stanovení je zapotřebí potvrdit pokles $CD4^+$ více než jednou (tab. 3). Nicméně jako kazuistiku jej zde uvádíme, abychom upozornili i na méně běžné imunodeficity s plicními projevy.

Idiopatická $CD4^+$ lymfocytopenie (ICL) je vzácný heterogenní syndrom, popsán poprvé v roce 1992 [17]. Příčina ICL není známa. ICL je charakterizována perzistujícím snížením počtu $CD4^+$ T-lymfocytů. Diagnóza je stanovena per exclusionem po vyloučení přítomnosti HIV infekce a všech ostatních příčin sekundární lymfocytopenie (tab. 3) [18]. Celosvětově bylo popsáno méně než 300 případů tohoto onemocnění, ale skutečná prevalence, stejně tak jako patogeneze tohoto stavu zůstávají nejasné [19]. I když jsou někteří pacienti asymptomatictí, většina pacientů trpí oportunními in-

fekcemi připomínajícími infekce u HIV pozitivních pacientů a také mají vyšší riziko rozvoje zejména hematologických malignit [20]. Mezi další klinické příznaky patří rozvoj autoimunitních nebo neurologických onemocnění (tab. 2). Z autoimunitních onemocnění postihujících intersticiu je to např. systémový lupus erythematoses nebo Sjögrenův syndrom. Kromě profylaktické antibiotické léčby neexistuje žádná standardní doporučená léčba a u symptomatických pacientů je doporučováno při prevenci oportunních infekcí postupovat podobně jako u HIV pacientů. Profylaktické podání antibiotika (nejčastěji sulfametoxazol/trimetoprim) je indikováno, pokud počet $CD4^+$ T-lymfocytů poklesne pod 200 buněk/ mm^3 [19].

Patogeneze IPP

Přesný mechanismus a charakteristika vyvolávajících příčin rozvoje řady IPP nejsou známy. Nicméně základním obecným imunopatologickým podkladem většiny IPP je zánět plicní tkáně, který je i základním profibrotickým procesem. Mechanismus se u jednotlivých IPP liší. Všechny imunokompetentní buňky spolu se svými cytokiny, které se podílejí na vzniku a udržování zánětu (makrofágy, lymfocyty, polymorfonukleární leukocyty), mají potenciál vyvolat proces plicní fibrotické přestavby. Tradiční představa patogeneze většiny IPP je, že známé či neznámé agens vyvolá poškození pneumocytů I. typu nebo endotelií, a na toto poškození navazuje zánětlivá a imunitní odpověď organismu (rozvoj alveolitidy s migrací alveolárních makrofágů, eozinofilních a neutrofilních leukocytů, lymfocytů, žírných buněk), která postupně při přetrvávající přítomnosti vyvolávajícího činitele vede k poškození alveolokapilární jednotky, k aktivaci fibroblastů spojené se zvýšenou produkcí extracelulární matrix a postupnému ukládání kolagenu do plicního intersticia [21].

U pacientů s primárními imunodeficiencemi vidíme často lymfoproliferativní onemocnění, která zasahují také plicní tkáň. Mezi nejčastější formy tohoto postižení patří folikulární bronchiolitida, nodulární lymfoidní hyperplazie, lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP) a GLILD. Dále se u nich vyskytují nenekrotizující granulomatózní procesy, organizující se pneumonie a nespecifická intersticiální pneumonie [22–24]. LIP se částečně prolíná s pojmem folikulární bronchiolitida. Obě tyto jednotky zřejmě tvoří pouze různý obraz hyperplazie lymfoidní tkáně v plicním parenchymu. Vzhledem k riziku rozvoje klonality existuje těsná souvislost mezi

Obr. 3. HRCT hrudníku pacienta se silikózou, pneumonií s pleurální reakcí a podezřením na $CD4^+$ lymfocytopenie. Oboustranná lymfadenopatie s kalcifikacemi (žlutá šipka), bronchioloektazie/bronchiektazie (zelená šipka), nodularity (červená šipka), pleurální výpotek (černá šipka). Z archivu autorky



Tab. 3. Diagnostická kritéria idiopatické $CD4^+$ lymfocytopenie (ICL). Upraveno podle [17]

absolutní počty $CD4^+$ T-lymfocytů $< 300/mm^3$ nebo $< 20 \%$ celkových T-lymfocytů zjištěné více než 1krát

vyloučení přítomnosti infekce virem HIV1 nebo HIV2, lidským T-buňčným lymfotropním virem typu 1 nebo 2

vyloučení všech jiných známých imunodeficiencí nebo terapeutických postupů, které mohou snižovat počty T-lymfocytů

hyperplazii lymfoidní tkáně a přechodem do plicního lymfomu. Proliferace reaktivních intrapulmonálních lymfatických folikulů může být podporována porušenou B-buněčnou homeostázou, zatímco tvorba granulomů se zdá být způsobena spíše T-lymfocyty. Nicméně někteří autoři uvádějí, že se v patogenezi LIP uplatňují také autoreaktivní T-lymfocyty [23,25]. Tomu odpovídá i to, že většina imunodeficiencí je asociována s porušením T-buněčné nebo B-buněčné homeostázy nebo porušením signalizace přes antigenní a cytokinové receptory [26].

Patofyziologické mechanismy IPP jsou asi nejvíce prozkoumány u diagnózy CVID. Ektopická lymfoidní tkáň tvořící zárodečná centra je zodpovědná za terciární lymfogenezi v plicní tkáni pacientů s CVID. Lymfoidní hyperplazie se u těchto pacientů projevuje také perzistující lymfadenopatií a splenomegalií.

Četnější výskyt granulomů, autoimunitních projevů a splenomegalie byl nalezen u CVID pacientů s významným snížením počtu izotypově přesmyknutých paměťových B-lymfocytů [27,28]. Také u pacientů s CVID a expanzí CD21^{low} B-lymfocytů byl zjištěn vyšší výskyt autoimunitní cytopenie a splenomegalie [29]. Bylo prokázáno, že se zvyšující se koncentrací celkových IgM imunoglobulinů v séru stoupá i riziko rozvoje polyklonální lymfocytární infiltrace nebo lymfoidní malignity (s každým 1 g/l IgM o 16 %, respektive 31 %). Navíc se snižujícím se relativním počtem CD8⁺ Tc-lymfocytů stoupá riziko rozvoje autoimunitních fenoménů [22].

Imunitní dysregulace nezávislá na přítomnosti infekce má pravděpodobně vliv na patogenезi lymfoproliferativních procesů a současně se podílí také na rozvoji IPP a autoimunitních onemocnění. Bylo prokázáno, že periferní paměťové a lymfatické folikulární CD4⁺ Th-lymfocyty pacientů s CVID tvoří ve srovnání s kontrolní populací více IFN γ [30]. Také u pacientů s CVID s vyšší mírou infekčních komplikací, v porovnání s ostatními pacienty s CVID, s X vázanou agamaglobulinémií (XLA) a kontrolní skupinou, byl zjištěn významně vyšší výskyt genů odpovídajících na stimulaci prostřednictvím interferonů [31]. U těchto pacientů byla též popsána porušená tvorba zárodečných center s nahromaděním T-box transkripčního faktoru (T-bet)⁺ B-lymfocytů v lymfatických uzlinách a T-bet⁺CD21^{low} B-lymfocytů v periferní krvi [30], významné snížení absolutního počtu lymfocytů, cirkulujících B-lymfocytů a izotypově přesmyknutých paměťových B-lymfocytů [31]. Chronická upregulace interferonových signalizačních drah se mimo jiné vyskytuje také u autoimunitních onemocnění v důsledku aktivity Toll-like receptorů (TLR) a dalších zatím nepopsaných cytoplazmatických senzorů. Zdá se, že významná porucha adaptivní imunitní odpovědi u pacientů s CVID vede k chronické aktivaci interferonových mechanismů vrozené imunity v odpovědi na antigeny prostředí [31]. Zvýšená tvorba IFN γ u pacientů s CVID a současně přítomnými zánětlivými a autoimunitními komplikacemi včetně IPP také koreluje s přítomností vysoce prozánětlivé populace přirozených lymfoidních buněk (ILC) v cir-

kulaci i slizničních tkáních [32]. U pacientů s CVID se současně přítomnými granulomy a autoimunitními onemocněními byl popsán zvýšený počet folikulárních pomocných T-lymfocytů (T_{FH}) ve srovnání s CVID pacienty bez granulomatózních nebo autoimunitních projevů [33]. Folikulární pomocné T-lymfocyty (T_{FH}) hrají ústřední roli v tvorbě zárodečných center, což je zásadní pro správný průběh humorální imunitní odpovědi. Funkce těchto buněk se zdá být u pacientů s CVID neporušená, nicméně vzhledem k jejich zvýšenému počtu u pacientů s granulomatózními a autoimunitními komplikacemi by se tyto buňky mohly nějakým způsobem podílet na patogenезi těchto komplikací [33]. Kromě výše popsaných faktorů se v rámci rozvoje IPP zvažuje také vliv infekčních příčin. Jedná se zejména o viry HHV8 a EBV, které vedou k zvýšené proliferaci lymfocytů, a tím k lymfocytární infiltraci orgánů [34,35].

Příčina rozvoje IPP a autoimunitních onemocnění není známá ani u pacientů s CTLA4 deficiencí nebo ICL. Na rozvoji IPP u pacientů s CTLA4 haploinsuficiencí se může podílet dysregulace regulačních T-lymfocytů a hyperaktivity efektorových T-lymfocytů [36]. U pacientů s ICL byl popsán relativně vyšší počet aktivovaných CD25⁺CD4⁺ a HLA-DR⁺CD4⁺ Th-lymfocytů. Tento hyperaktivovaný stav může být důsledkem CD4⁺ T-lymfocytémie (inverzní korelace mezi HLA-DR⁺CD4⁺ T-lymfocytů a CD4⁺ T-lymfocytů) a může být zodpovědný za autoimunitní manifestaci [37].

Výskyt IPP a jeho léčba u popsaných primárních imunodeficiencí

IPP jsou obvykle přítomny již v době diagnózy CVID [23]. CVID asociovaná s granulomatózním onemocněním (GD) se označuje jako CVID/GD [22,38,39]. Kombinace plicních granulomů a lymfoproliferace se pak nazývá granulomatózní lymfocytární intersticiální plicní onemocnění (Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease – GLILD) [40–43]. Přítomnost GLILD u pacientů s CVID je spojena s významnou morbiditou [44,45]. Pojem lymfoproliferace zahrnuje lymfocytární intersticiální pneumonii (LIP), folikulární bronchiolitidu a lymfoidní hyperplazii. GLILD je často doprovázeno splenomegalií a difúzní lymfadenopatií se zvýšeným rizikem rozvoje lymfomu [42]. Granulomatózní zánět u sarkoidózy (systémové onemocnění spadající do IPP a postihující zejména respirační trakt) je podobný jako u GD/CVID. Nicméně určité klinické, radiologické, laboratorní a histologické odlišnosti pozorovat možné je [46,47]. Na rozdíl od sarkoidózy, u níž může být přítomna polyklonální hypergamaglobulinémie bez průkazu monoklonální gamapatie, jsou CVID/GD nebo GLILD provázeny hypogamaglobulinémií, často s progresivním vývojem plicního postižení bez tendence ke spontánní regresi a rezistencí na kortikoidní léčbu. Optimální terapie CVID/GD/GLILD není známa. Chybí totiž kontrolované studie věnující se léčbě CVID a IPP. Substituční imunoglobulinová léčba, která je pacientům pravidelně podávána ve snaze zmírnit dopady nedostatečné tvorby jejich vlastních protilátek, však nezabraňuje progresi IPP [48]. Vět-

šina pacientů je nejprve léčena perorálními kortikoidy, přičemž dávky se pohybují v rozmezí od 10 mg do 1–2 mg/kg denně, většina odborníků však užívá dávky 40 mg denně [45]. Pokud nejsou samotné kortikoidy dostatečně účinné, další terapie zahrnuje podávání azatioprinu, mykofenolátu mofetilu nebo rituximabu, samostatně nebo v kombinaci [23,45]. Pacienti s GLILD/CVID byly také úspěšně léčeny monoklonální protilátkou namířenou proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (infliximabem), cyklosporinem nebo kombinací rituximabu a azatioprinu [49,50]. Bylo zjištěno, že u 6 pacientů s GLILD zlepšila kombinací léčba rituximabu s azatioprinem jak radiografické abnormality, tak pulmonální funkci [50]. Rituximab je chimérickou myší monoklonální protilátkou namířenou proti molekule CD20 na povrchu B-lymfocytů. Ovlivňuje však také funkci T-lymfocytů [51]. Léčba namířená proti B-lymfocytům může u těchto pacientů ovlivnit CVID asociovanou lymfocytární hyperplazii [24]. Hodnocení terapeutické odpovědi pacientů s IPP a zmíněnými primárními imunodeficiencemi sestává z opakovaných plicních funkčních vyšetření včetně plicní difuze a zobrazovacích metod (HRCT hrudníku nebo PET/CT).

Základní laboratorní vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky u pacientů s IPP

Diagnóza IPP je sice definitivně stanovena až na základě korelace klinických, radiologických a histopatologických nálezů, nicméně laboratorní vyšetření tvoří nedílnou součást vyšetřovacího algoritmu. Kromě krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů, základního biochemického vyšetření a stanovení koncentrace C-reaktivního proteinu, který bývá zvýšen i u některých neinfekčních onemocnění včetně vaskulitid, má své nezastupitelné místo také vyšetření imunologické (tab. 4). Je důležité nejen pro diagnostiku autoimunitních onemocnění (ve vztahu k plicnímu postižení zejména vaskulitid nebo systémových onemocnění pojiva), ale i k diferenciální diagnostice IPP u primárních či sekundárních poruch imunitního systému. Na významnou poruchu funkce imunitního systému nás mohou anamnesticky upozornit opakující se infekce horních i dolních dýchacích cest (sinusitidy, otitidy, pneumonie), opakované meningitidy či další prodělané závažnější infekce.

V rámci imunologického vyšetření hodnotíme základní parametry humorální a buněčné imunity. Sérolo-

Tab. 4. Souhrn laboratorních vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky u IPP

krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů a základní biochemické vyšetření
vyloučení infekční etiologie (mikrobiologické serologické nebo kulturační vyšetření)
stanovení koncentrace autoprotilátek, markerů systémového zánětu (CRP, FW), koncentrace C3 a C4 složky komplementu, stanovení koncentrace cirkulujících imunokomplexů
stanovení koncentrace specifických IgE protilátek proti <i>Aspergillus fumigatus</i> a IgG protilátek proti příčinným antigenům k vyloučení alergické bronchopulmonální aspergilózy respektive hypersenzitivní pneumonitidy
stanovení koncentrace celkových imunoglobulinů ve třídě IgG, IgA, IgM a IgE včetně IgG podtříd
vyšetření základních buněčných subpopulací ze séra: stanovení počtu celkových CD3 ⁺ T-lymfocytů, CD4 ⁺ pomocných (Th) a CD8 ⁺ cytotoxických (Tc) T-lymfocytů, CD19 ⁺ B-lymfocytů a CD16 ⁺ /56 ⁺ přirozených zabíječů (Natural Killers – NK-buněk); z bronchoalveolární laváže: CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ a poměr CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T-lymfocytů
v případě podezření na poruchu funkce imunitního systému další specializovaná imunologická vyšetření: stanovení protilátkové odpovědi po antigenní stimulaci proteinovou a polysacharidovou vakcínou, podrobnější stanovení T-lymfocytárních a B-lymfocytárních subpopulací, vyšetření fagocytózy a komplementového systému, proliferační lymfocytární testy a další

Tab. 5. Základní panel vyšetřovaných autoprotilátek u podezření na intersticiální plicní procesy

antinukleární protilátky (ANA) metodou NIF
protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA) metodou NIF nebo ELISA
protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (anti-ENA):
- pozitivita anti-ENA → detekce protilátek proti konkrétním antigenům (SSA, SSB, Scl-70, RNP, Sm, Jo-1) metodou ELISA
revmatoidní faktor (RF) a protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti-CCP) metodou ELISA
protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (c-ANCA a p-ANCA) metodou NIF nebo ELISA
protilátky proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) metodou NIF nebo ELISA
antifosfolipidové protilátky (APLA) metodou ELISA - pozitivita APLA → detekce protilátek proti kardiolipinu (ACLA) a proti β2-glykoproteinu 1 (anti-B2GP1)
stanovení orgánově specifických protilátek v případě podezření na orgánově specifická autoimunitní onemocnění

NIF – nepřímá imunofluorescence ELISA – enzymová imunoanalýza

gické vyšetření se opírá o stanovení koncentrace jednotlivých imunoglobulinových tříd (IgG, IgA, IgM a IgE). Při rozvoji fibrotického poškození plic je nutno pomýšlet i na diagnózu IgG4 asociovaného onemocnění, k jehož diagnostice může dopomoci stanovení koncentrace podtřídy IgG4. Stanovení koncentrace celkových IgE imunoglobulinů a specifických IgE protilátek proti *Aspergillus fumigatus* se provádí při podezření na alergickou bronchopulmonální aspergilózu, která se projevuje přítomností oboustranných plicních infiltrátů. Určení specifických IgG protilátek proti příčinným antigenům pomůže při diagnostice hypersenzitivní pneumonie. K vyloučení monoklonální gamapatie je nutné doplnit imunoelktroforetické vyšetření séra. Systémová onemocnění pojiva doprovází polyklonální aktivace B-lymfocytů společně s hypergamaglobulinemií. Při podezření na systémové autoimunitní onemocnění pojiva se stanovují koncentrace autoprotilátek (tab. 5) [52]. Využívá se i detekce koncentrace složek komplementu (zejména C3 a C4) a cirkulujících imunokomplexů pro potvrzení konzumace komplementu při jeho aktivaci v rámci autoimunitního onemocnění a imunokomplexových reakcí.

Buněčné imunologické vyšetření se opírá o stanovení absolutního a relativního zastoupení lymfocytárních subpopulací pomocí průtokové cytometrie buď z periferní krve nebo bronchoalveolární laváže (BAL). Jedná se o stanovení celkových CD3⁺ T-lymfocytů, CD3⁺CD4⁺ pomocných (Th) a CD3⁺CD8⁺ cytotoxických (Tc) T-lymfocytů, CD19⁺ B-lymfocytů a CD16⁺56⁺ přirozených zabíječů NK buněk (tab. 4). U sarkoidózy obvykle pozorujeme poměr CD4⁺/CD8⁺ v bronchoalveolární tekutině > 3,5, hodnoty poměru < 1,0 mohou být přítomny u hypersenzitivní pneumonie. Zvýšený počet Langerhansových buněk (CD1⁺ ≥ 5 %) nacházíme u kuřáků s plicní formou granulomatózy z Langerhansových buněk. Při poklesu CD4⁺ T-lymfocytů < 200 buněk/μl je pravděpodobnost infekce oportunními patogeny vyšší a je doporučována antibiotická profylaxe *Pneumocystis jirovecii* [21,53].

Závěr

Základní imunologické laboratorní vyšetření humorální a buněčné imunity je nezbytnou součástí diferenciálně diagnostického algoritmu intersticiálního plicního poškození. Na možný rozvoj intersticiálního plicního poškození musíme myslet nejen u pacientů s primárními imunodeficiencemi, ale na možnou přítomnost dosud neodhalené primární poruchy funkce imunitního systému musíme myslet i u pacientů s nově zjištěným intersticiálním plicním poškozením. Některé poruchy se totiž, jak bylo ukázáno ve výše uvedených kazuistikách, manifestují až v dospělém věku.

Literatura

1. [American Thoracic Society; European Respiratory Society]. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the

ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(2): 277–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>>.

2. Bienenstock J, Johnston N, Perey DY. Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. Lab Invest 1973; 28(6): 686–692.

3. Bienenstock J, Johnston N, Perey DY. Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. Lab Invest 1973; 28(6): 693–698.

4. Pabst R, Tschernig T. Bronchus-associated lymphoid tissue: an entry site for antigens for successful mucosal vaccinations? Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 43(2): 137–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2010-0152RT>>.

5. Neyt K, Perros F, Geurtsvan Kessel CH et al. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity. Trends Immunol 2012; 33(6): 297–305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2012.04.006>>.

6. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2006; 116(12): 3183–3194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI28756>>.

7. Jordan M, Haczu A. Autoreactive bronchus-associated lymphoid tissue in interstitial lung disease: friend or foe? Am J Respir Cell Mol Biol 2013; 48(4): 397–398.

8. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. Indian J Pediatr 2016; 83: 338–344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12098-016-2038-x>>.

9. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4(1): 38–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>>.

10. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134(1): 116–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>>.

11. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35(4): 637–658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>>.

12. Lo B, Abdel-Motal UM. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. Curr Opin Immunol 2017; 49: 14–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.014>>.

13. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom D. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood 2018; 131(1): 58–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>>.

14. Králíčková P, Kubcová Š, Kočová E et al. Successful rituximab treatment of granulomatous/lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. Epidemiol Mikrobiol Immunol 2018; 67(3): 142–148.

15. Verma N, Burns SO, Walker LSK et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. Clin Exp Immunol 2017; 190(1): 1–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12997>>.

16. Chitale S, Moots R. Abatacept: the first T lymphocyte co-stimulation modulator, for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2008; 8(1): 115–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14712598.8.1.115>>.

17. [Centers for Disease Control (CDC)]. Unexplained CD4⁺ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41(30): 541–545.

18. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 119(4): 374–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.021>>.

19. Asher I, Mahlab-Guri K, Elbirt D et al. Idiopathic CD4 Lymphopenia: Severe CD4 Lymphopenia in the Absence of Human Immunodeficiency Virus Infection. Isr Med Assoc J 2016; 18(10): 627–629.

20. Walker UA, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(4): 389–395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000231908.57913.2f>>.

21. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy: od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978–80–7345–488–3.

22. Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112(2): 277–286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-124545>>.
23. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(5): 503–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642c47>>.
24. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB et al. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 535–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.022>>.
25. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007; 178(6): 3932–3943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3932>>.
26. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012; 3: 210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00210>>.
27. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Yu JE et al. Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. *Clin Immunol* 2008; 128(3): 314–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.02.013>>.
28. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111(1): 77–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>>.
29. Warnatz K, Wehr C, Dräger R et al. Expansion of CD19(hi)CD21(lo/neg) B cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune cytopenia. *Immunobiology* 2002; 206(5): 502–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1078/0171-2985-00198>>.
30. Unger S, Seidl M, van Schouwenburg P et al. The TH1 phenotype of follicular helper T cells indicates an IFN- γ -associated immune dysregulation in patients with CD21low common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): 730–740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.041>>.
31. Park J, Munagala I, Xu H et al. Interferon signature in the blood in inflammatory common variable immune deficiency. *PLoS One* 2013; 8(9): e74893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074893>>.
32. Cols M, Rahman A, Maglione PJ et al. Expansion of inflammatory innate lymphoid cells in patients with common variable immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1206–1215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.013>>.
33. Coraglia A, Galassi N, Fernández Romero DS et al. Common Variable Immunodeficiency and Circulating TFH. *J Immunol Res* 2016; 2016: 4951587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4951587>>.
34. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202(4): 479–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20050381>>.
35. Andiman WA, Eastman R, Martin K et al. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 1985; 2(8469–8470): 1390–1393. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92557-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92557-7)>.
36. Schussler E, Beasley MB, Maglione PJ. Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(6): 1039–1052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.08.005>>.
37. Régent A, Autran B, Carcelain G et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2): 61–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.000000000000017>>.
38. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92(1): 34–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/clim.1999.4725>>.
39. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; 133(2): 198–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>>.
40. Park JH, Levinson AL. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134(2): 97–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.10.002>>.
41. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 415–421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.057>>.
42. Perez RL, Rivera-Marrero CA, Roman J. Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003; 18(1): 23–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/srin.2003.50005>>.
43. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41(1): 115–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00189011>>.
44. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119(7): 1650–1657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>>.
45. Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 84–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9778-9>>.
46. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(3): 330–335. <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1376862>>.
47. Doubková M, Moulis M, Skříčková J. Intersticiální plicní procesy a granulomatózy asociované s běžným variabilním imunodeficiem. *Vnitř Lék* 2015; 61(2): 119–124.
48. Quinti I, Soresina A, Spadaro G et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 308–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9075-1>>.
49. Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5): 1161–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.041>>.
50. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 30–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9755-3>>.
51. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110(8): 2924–2930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-02-068999>>.
52. Doubková M, Pokorná J. Autoprotilátky u systémových onemocnění pojiva a ANCA asociovaných vaskulitid, jejich vztah k intersticiálním plicním procesům a prognóze. *Vnitř Lék* 2017; 63(2): 98–106.
53. Boesecke C, Rockstroh JK, Thoden J. Opportunistic infections: What's new? *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143(24): 1755–1758. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/a-0641-9456>>.

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.

✉ doubkovamartina@seznam.cz

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno,
pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 22. 2. 2019

Přijato po recenzi 28. 4. 2019

Proč je v léčbě arteriální hypertenze důležité rychle dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku

Peter Wohlfahrt, Renata Cífková

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

V současné době se změnil a zjednodušil algoritmus léčby arteriální hypertenze. Zatímco v minulosti byla užívána opatrná postupná titrace antihypertenziv, současné doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi preferují agresivnější a rychlejší cestu užití kombinační léčby jako iniciační terapie k dosažení cílových hodnot krevního tlaku do 3 měsíců od zahájení léčby. Tento přehledný článek shrnuje změny v doporučeních a důkazy, podporující agresivnější léčbu hypertenze.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – cílové hodnoty krevního tlaku – kombinační léčba

Why rapid achievement of goal blood pressure is important in the treatment of arterial hypertension

Summary

Currently, there is a change in the algorithm of hypertension treatment, introducing its simplification. While in the past a careful stepwise titration of antihypertensive drugs was used, the current European Society of Hypertension Guidelines prefer a more aggressive and rapid approach to combination treatment as the initial step with the aim to achieve the goal blood pressure within three months. This review summarizes changes in recommendations and evidence supporting a more aggressive treatment of hypertension.

Key words: combination treatment – goal blood pressure – hypertension

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) zůstává závažným rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění: 54 % ischemických iktů a 47 % infarktů myokardu lze přičíst na vrub AH [1]. Podle metaanalýzy intervenčních studií publikovaných v období let 1966–2015 [2], snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg snižuje riziko kardiovaskulárních (KV) příhod o 20 %, cévních mozkových příhod o 27 %, srdečního selhání o 28 %, koronárních příhod o 17 % a celkové mortality o 13 %. S tímto poznatkem ostře kontrastují údaje o kontrole AH ve světě [2,3] i v České republice. Podle výsledků poslední průřezové studie Czech post-MONICA z období let 2016–2017 [4], pouze 30 % mužů a 37 % žen v ČR dosahuje cílové hodnoty krevního tlaku. Pro zlepšení kontroly AH v populaci je důležité hledat nové přístupy. Poslední doporučení ESC/ESH vydaná v roce 2018 [5] proto zavádějí nový agresivnější a zjednodušený algoritmus léčby AH, který se snaží ovlivnit 3 nejčastější překážky kontroly AH: nonkomplianci pacienta, nihilismus lékařů a nedostatečné použití kombinační léčby.

Iniciační léčba hypertenze

Vývoj doporučení iniciační léčby hypertenze

Patogeneze esenciální hypertenze je multifaktoriální a komplexní. U většiny pacientů s arteriální hypertenzí proto k dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) nestačí podávat jedno antihypertenzivum, ale musíme použít kombinaci léků, ovlivňující různé patofyziologické mechanismy rozvoje hypertenze.

V minulosti jsme u většiny pacientů preferovali zahájení léčby hypertenze podáváním jednoho léku s další titrací podle odezvy TK. Tento opatrný přístup, založený na principu „primum non nocere“, vycházel z obavy symptomatické hypotenze. Jak se však v současné době ukazuje, tento pomalý přístup k dosažení kontroly TK může být naopak pro pacienty škodlivý. I proto nová doporučení důrazněji apelují na nutnost časného dosažení kontroly TK již do 3 měsíců od iniciace antihypertenzní terapie a dále snižují cílovou hodnotu systolického TK (STK) na úroveň 120–129 mm Hg u osob < 65 let věku, 130–139 mm Hg u osob ≥ 65 let a diastolického TK (DTK) < 80 mm Hg u všech skupin pacientů.

Kombinační terapie – základ iniciační léčby hypertenze

Poslední doporučení ESC/ESH přináší nový agresivnější přístup k iniciační léčbě AH, založený na použití kombinační léčby, ideálně ve formě fixní kombinace. Výjimkou, kdy i nadále začínáme monoterapií, jsou pouze starší, snadno zranitelní (fragilní) nemocní a jedinci s nízkým kardiovaskulárním rizikem a hypertenzí 1. stupně. K výhodám agresivnějšího iniciačního přístupu založeného na kombinační terapii patří rychlejší dosažení kontroly TK, snížení rizika nonkompliance, nihilizmu lékařů i snížení KV rizika [6,7].

Účinnost a bezpečnost fixní dvojkombinace antihypertenziv u hyperteniků 1. a 2. stupně dokazuje i randomizovaná studie porovnávající iniciační léčbu pomocí fixní kombinace perindopril + amlodipin ve srovnání s monoterapií valsartanem s možností přidání amlodipinu jako další krok [8]. Poměrné zastoupení pacientů, kteří v této studii dosáhli cílových hodnot TK v 1. měsíci léčby, bylo o 23 % vyšší v případě zahájení léčby fixní kombinací. Tento rozdíl přetrvával i v následujících 6 měsících studie. Naproti tomu použití fixní kombinace ve srovnání s iniciační monoterapií nebylo spojeno s vyšším rizikem hypertenze a dalších nežádoucích účinků.

Výhody použití fixní kombinace i v případě dvojkombinace antihypertenziv dokazuje analýza náhodně vybraného vzorku australské populace (graf 1) [9]. V průběhu 42měsíčního sledování bylo riziko vysazení antihypertenzní terapie 1,94násobně vyšší (95% interval spolehlivosti 1,83–2,06) při použití volné kombinace perindopril a amlodipin, ve srovnání s fixní kombinací uvedených léků. To dokazuje, že každé snížení počtu podávaných „tablet“ ovlivňuje klinický efekt léčby.

Výběr iniciační terapie AH, a tím i rychlost dosažení kontroly TK má významný vliv na prognózu pacientů. Jedním z důkazů pro toto tvrzení jsou výsledky nedávno publikované retrospektivní analýzy dat 44 534 pacientů

z reálné praxe [10]. Studie porovnávala vývoj zdravotního stavu pacientů, u kterých byla zvolena iniciační terapie ve formě dvojkombinace antihypertenziv, se skupinou pacientů s iniciační monoterapií. Fixní kombinace významně snížila riziko KV příhod v 1. roce léčby o 21 %. Ještě výraznější byl vliv fixní kombinace u osob s KV příhodou v anamnéze, u kterých fixní kombinace snížila KV riziko o 56 %. K podobnému závěru dospěla i analýza údajů z reálné praxe v USA, ve které použití iniciační kombinační terapie snížilo riziko KV příhody nebo úmrtí z KV příčin o 34 % ve srovnání s iniciační monoterapií [11].

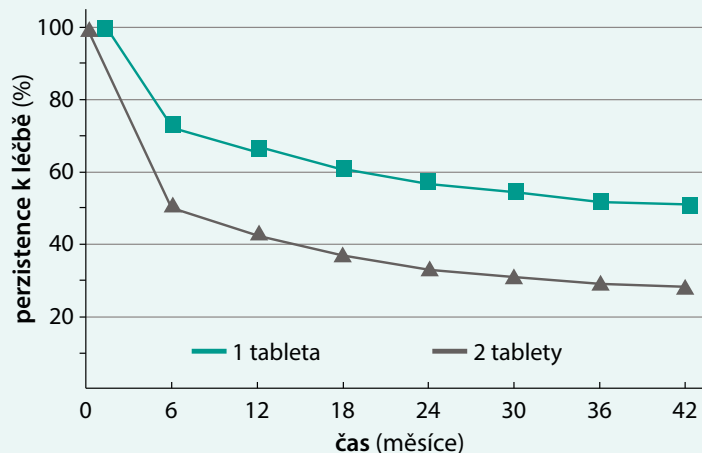
Fixní trojkombinace – další krok v léčbě hypertenze

Další novinkou v léčbě AH je požadavek na dosažení kontroly TK do 3 měsíců od zahájení léčby. Tento požadavek vychází z poznatku, že zpoždění v titraci antihypertenzní terapie o 1,4 měsíce zvyšuje riziko KV příhody nebo úmrtí z KV příčin [12]. Proto je po zahájení antihypertenzní léčby důležité provést nejpozději do 2 měsíců kontrolní vyšetření a v případě nedostatečné kontroly TK pomocí dvojkombinace změnit léčbu na trojkombinaci antihypertenziv. Doporučenou trojkombinací je blokátor systému renin-angiotenzin v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů a diuretikem, ideálně ve formě fixní kombinace. Trojkombinací antihypertenziv bylo v klinických studiích dosaženo kontroly hypertenze u více než 80 % pacientů [13,14].

Při použití kombinační terapie je nutno myslet na kompliance pacienta, která se snižuje s narůstajícím počtem předepsaných „tablet“ [15]. Použití fixní kombinace zvyšuje adhezenci k léčbě a zlepšuje kontrolu TK [16].

Účinnost trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid potvrzují i výsledky studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyper-

Graf 1. Perzistence k antihypertenzní terapii perindopril a amlodipin při použití fixní kombinace (1 tableta) a volné kombinace (2 tablety)



Data z náhodně vybraného vzorku australské populace: v průběhu 42měsíčního sledování bylo riziko vysazení antihypertenzní terapie 1,94násobně vyšší (95% interval spolehlivosti 1,83–2,06) při použití volné kombinace perindopril a amlodipin, ve srovnání s fixní kombinací uvedených léků.

Tensive patients) [17], ve které 4 731 nemocných s nekontrolovanou hypertenzí na volné dvojkombinaci antihypertenziv (vstupní TK 160/94 mm Hg; průměrný věk 63,8 roku), bylo převedeno na trojkombinaci perindopril + amlodipin + indapamid v dávkách 10/2,5/5 mg a 10/2,5/10 mg. STK léčený trojkombinací se snížil o 28 mm Hg, DTK o 14 mm Hg; toto snížení TK přitom nebylo závislé na druhu antihypertenziv užívaných ve vstupní dvojkombinaci.

Podle dřívějších odhadů přibližně 25 % pacientů s AH vyžaduje k dosažení cílových hodnot TK trojkombinaci antihypertenziv [18]. Vzhledem k posunu k nižším cílovým hodnotám STK (120–129 mm Hg u osob < 65 let věku, 130–139 mm Hg u osob ≥ 65 let) i DTK (< 80 mm Hg u všech pacientů) v posledních doporučeních, budete toto procento pacientů ještě vyšší.

Důkazem nutnosti použití trojkombinace antihypertenziv u velké části pacientů s AH je i studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [19]. Vzhledem k odlišné metodice měření TK tato studie neumožňuje určení cílové hodnoty TK měřeného obvyklým způsobem. Naproti tomu však ukazuje, že intenzivní antihypertenzní léčba formou kombinace antihypertenziv je spojena se snížením KV rizika. Pro intenzivně léčené osoby ve věku > 50 let s vysokým KV rizikem byla ve studii SPRINT nutná v průměru trojkombinace antihypertenziv, zatímco pacienti v kontrolní skupině, léčení standardním způsobem, užívali v průměru dvojkombinaci antihypertenziv. Intenzivní léčba vedla k poklesu primárního sledovaného cíle (infarkt myokardu, akutní koronární syndrom nekončící infarktem, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 25 % (graf 2).

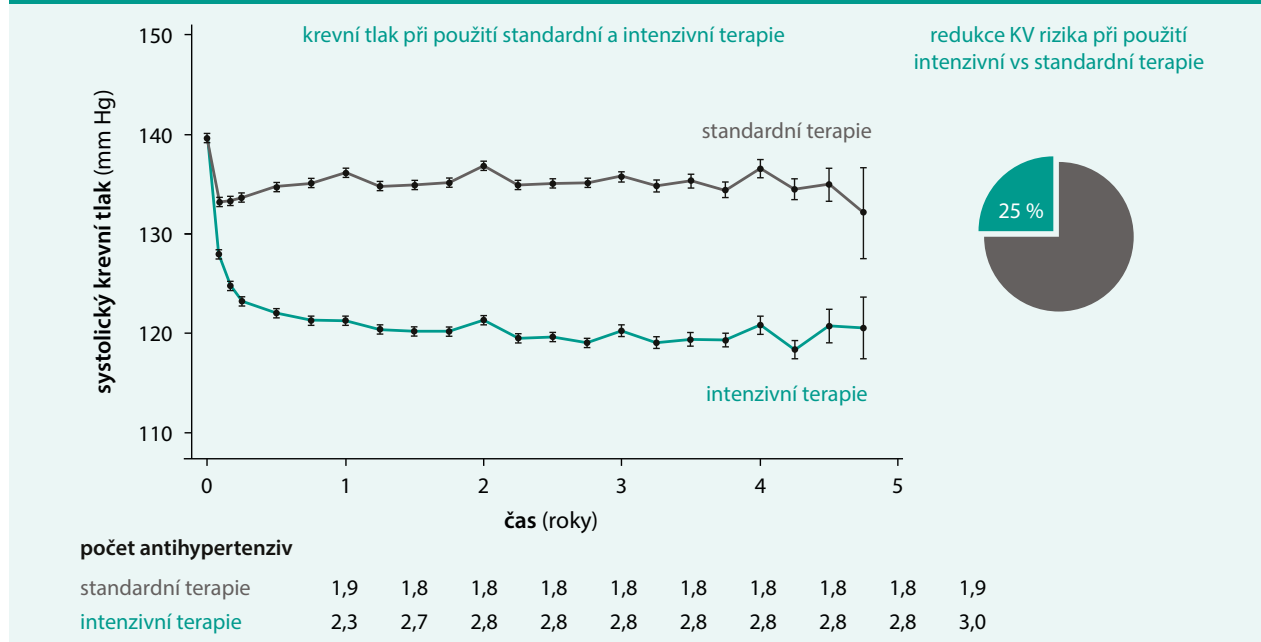
Závěr

Lze očekávat, že agresivnější algoritmus léčby arteriální hypertenze založený na iniciální kombinační terapii a novém cíli dosažení kontroly TK již do 3 měsíců od nasazení nebo změny antihypertenzní terapie zlepší kontrolu krevního tlaku, která je v ČR i nadále nedostatečná.

Literatura

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. [International Society of Hypertension]. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513–1518. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8>.
2. [NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)]. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019; 394(10199): 639–651. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)31145-6>.
3. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet* 2019; 394(10199): 652–662. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)30955-9>.
4. Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. 30-year trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech republic. The Czech Monica and Czech Post-Monica studies. *J Hypertens* 2019; 37:e47. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/01.hjh.0000570844.48162.8b>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehy339>.
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28(7): 1584–1590. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa>.

Graf 2. Výsledky studie SPRINT



Ve studii SPRINT k dosažení intenzivní kontroly krevního tlaku byla nutná v průměru 3kombinace antihypertenziv, zatímco v standardní skupině pacienti užívali v průměru 2kombinaci antihypertenziv. Intenzivní kontrola tlaku v této studii snížila KV riziko (akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 25 %.

7. Mancia G, Zamboni A, Soranna D et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32(8): 1708–1715; discussion 1716. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1097/HJH.0000000000000222>>.
8. Mancia G, Asmar R, Amodeo C et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens* 2015; 33(2): 401–411. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1097/HJH.0000000000000409>>.
9. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(10): 1783–1787. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1080/03007995.2017.1367275>>.
10. Rea F, Corrao G, Merlino L et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(40): 3654–3661. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehy420>>.
11. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61(2): 309–318. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566>>.
12. Xu W, Goldberg SI, Shubina M et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1136/bmj.h158>>.
13. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(6): 404–412. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00437>>.
14. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B et al. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012; 32(10): 649–664. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2165/11636320-000000000-00000>>.
15. Fung V, Huang J, Brand R et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29(5): 972–984. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.clinthera.2007.05.010>>.
16. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(3): CD009868. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/14651858.CD009868.pub3>>.
17. Toth K. [PIANIST Investigators]. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(2): 137–145. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s40256-014-0067-2>>.
18. Neutel JM, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc Ther* 2013; 31(5): 251–258. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/1755-5922.12015>>.
19. Wright JT, jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [SPRINT Research Group]. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1511939>>.

MUDr. Pavel Wohlfahrt, Ph.D.

✉ pewh@ikem.cz

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 12. 9. 2019

Přijato po recenzi 19. 9. 2019

Cílená léčba esenciální trombocytémie¹

Thromboreductin® anagrelid

- ▶ Lék 1. volby v léčbě esenciální trombocytémie¹
- ▶ Příznivý farmakokinetický profil²
- ▶ Mechanismus účinku zajišťující selektivní redukci trombocytů³
- ▶ Dlouhodobě prokázaná účinnost i bezpečnost^{4,5}
- ▶ Není leukemogenní^{3,6,7}

Zkrácená informace o přípravku: Thromboreductin® 0,5 mg tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (jako anagrelidi hydrochloridum monohydrum obsahuje monohydrát laktózy 93,9 mg, povidon, kroskovidon, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, oxid titaničitý, indigokarmín, želatina). **Terapeutické indikace:** Je indikován ke snížení zvýšeného počtu trombocytů a doprovodných klinických příznaků u vysoce rizikových pacientů s esenciální trombocytémií. Vysoce rizikový pacient s esenciální trombocytémií je definován jako pacient, který splňuje jedno nebo několik z následujících kritérií: věk 60 let, počet trombocytů $1000 \times 10^9/l$, zvýšení trombocytů na $\geq 300 \times 10^9/l$ během 3 měsíců, anamnéza závažných trombohemoragických nebo ischemických příhod, cévní rizikové faktory. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 0,5 až 1,0 mg denně. Tato má být zachována po dobu alespoň jednoho týdne. Poté lze dávku individuálně titrovat, aby bylo dosaženo nejnižší účinné dávky, která zajistí zachování počtu trombocytů pod hodnotou $600 \times 10^9/l$. Ideální počet trombocytů leží v rozmezí $150 \times 10^9/l$ až $400 \times 10^9/l$. Denní dávka se nesmí v rozmezí jednoho týdne navýšit o více než 0,5 mg a maximální jednotlivá dávka nemá překročit 2,5 mg. Celková denní dávka nemá překročit 5 mg. Je-li celková denní dávka vyšší než 0,5 mg, má být Thromboreductin podáván 2x denně (po 12 hodinách) nebo 3x denně (po 8 hodinách). Účinky léčby se mají pravidelně kontrolovat. Ke snížení počtu trombocytů dochází do 14 až 21 dnů od zahájení léčby. U většiny pacientů lze dosáhnout adekvátní odpovědi na léčbu a udržovat ji při dávkách 1 až 3 mg/den. Po přerušení léčby dojde ke zvýšení počtu krevních destiček během 4 až 8 dnů a během 10 až 14 dnů dosáhne jejich počet stavu před zahájením léčby. Léčbu není potřeba starším pacientům upravovat. Bezpečnost a účinnost u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Tobolky přípravku je nutné polykat vcelku s malým množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku anagrelid nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kardiovaskulární onemocnění 3. stupně s negativním hodnocením poměru prospěchu k riziku nebo 4. stupně. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min). Středně těžká až těžká porucha funkce jater. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Anagrelid by se měl podávat pouze tehdy, pokud potenciální přínosy léčby převažují nad možnými riziky. Pacient v průběhu léčby musí být pod pečlivým dohledem a absolvovat úplné vyšetření krevního obrazu (hemoglobin a počty leukocytů a trombocytů), posouzení výsledků vyšetření činnosti jater (ALT a AST), ledvin (sérový kreatinin a urea) a stanovení elektrolytů (draslík, hořčík a vápník). Byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody včetně případů torsade de pointes, ventrikulární tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegalie a srdečního selhání. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory prodloužení intervalu QT. Plicní hypertenze: Před zahájením léčby anagrelidem a v jejím průběhu mají být pacienti vyšetřeni z hlediska známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění. U pacientů s porušenou funkcí jater či ledvin je třeba provádět časté jaterní či ledvinové testy, zejména na počátku léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současně s přípravkem Thromboreductin® byla podávána následující léčiva: kyselina acetylsalicylová, paracetamol, β -blokátory, ACE-inhibitory, klopidoogrel, kumarin, kyselina listová, amlodipin, karbamazepin, hydrochlorothiazid, indapamid, furosemid, železo, isosorbid-mononitrát, sodná sůl levothyroxinu, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hydroxykarbamid (= hydroxyurea), allopurinol a digoxin. S výjimkou kyseliny acetylsalicylové (zvýšené nebezpečí krvácení) nebyly zjištěny žádné významné interakce. Anagrelid může u některých pacientů způsobovat intestinální potíže a narušovat absorpci perorálních hormonálních kontraceptiv. **Těhotenství:** Potenciální riziko pro člověka není známo, Thromboreductin se v těhotenství nedoporučuje. Pokud se během těhotenství užívá, nebo pokud pacientka během užívání léku otěhotní, je třeba ji informovat o potenciálním riziku pro plod. Ženy v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem Thromboreductin® uplatňovat vhodná opatření proti otěhotnění. **Kojení:** Není známo, zda se anagrelid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování do mléka. Riziko pro kojeného novorozence/dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku anagrelidu na fertilitu u lidí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky Thromboreductinu, které ovšem bývají mírné a během léčby ustupují, jsou bolesti hlavy, palpitace, edémy, nauzea a průjem. Je možné je zmírnit postupným zvyšováním dávky při počáteční dávce 0,5 – 1,0 mg denně. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po 100 dnech od prvního otevření přípravku zlikvidujte. **Velikost balení:** 100 tobolek. **Uchovávejte při teplotě do 30 °C.** ATC kód: L01XX35. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 30.4.2004 / 20.7.2011. **Registrační číslo:** 16/123/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Vídeň, Rakousko. **Datum revize textu:** 14. 8. 2019.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. Summary of product characteristic of Thromboreductin®. 2. Petrides et al., Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 2, 2009. 3. Hong Y and Eruslimsky JD, Platelets (2002); 13, 381–386. 4. Penka M; Schwarz J et al, Vnitřní Lek. 2013 Jun;59(6):516–31. 5. Gisslinger H et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial, Blood 2013 121: 1720–1728. 6. Fruchtmann et al., Leuk Res. 2005 May;29(5):481–91. 7. Birgegård et al, Curr Hematol Malig Rep. 2016 Oct;11(5):348–55.



Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění

Jarmila Kisoová^{1,2}

¹Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

²LF MU, Brno

Souhrn

Navzdory významnému pokroku jsou léčebné možnosti myeloproliferativních neoplazií (MPN) stále omezené. Interferon α (IFN α) je více než 30 let považován za látku vhodnou k léčbě myeloproliferativních onemocnění. Jeho plné využití bylo však omezeno vyšší frekvencí krátkodobých nežádoucích účinků při srovnání s konvenční léčbou a tím, že se donedávna jednalo o off-label podávání u BCR/ABL negativních MPN. Vývoj pegylovaných forem IFN α s nižší toxicitou a lepším farmakokinetickým profilem obnovil zájem o využití IFN α v léčbě MPN. Nedávné studie potvrzují, že IFN α je významným lékem schopným dlouhodobě redukovat nádorovou populaci u MPN. IFN α je tak v současnosti častěji zvažovaným preparátem v léčbě MPN, a stává se tak i součástí některých expertních doporučení jako lék první volby pro mladší pacienty s různými subtypy MPN.

Klíčová slova: esenciální trombocytémie – interferon α – myeloproliferativní neoplazie – pegylovaný interferon α – pravá polycytémie – primární myelofibróza

Interferon-alpha in the treatment of myeloproliferative diseases

Summary

Despite significant progress, the treatment options for myeloproliferative neoplasms (MPN) are still limited. Interferon α (IFN α) has been recognized as a substance for the treatment of MPN for more than 30 years, but its widespread use has been limited by higher frequency of short-term adverse reactions compared to conventional treatment and until recently, by its off-label indication in BCR/ABL negative MPNs. With the development of pegylated forms of IFN α with a more favorable toxicity and pharmacokinetic profile have renewed interest in the use of IFN α in the treatment of MPN. Recent studies confirm that IFN α is important drug capable of reducing the tumor population in MPN. Thus, IFN α is currently a more frequently considered drug in the treatment of MPN and has adopted into of some expert recommendations as a first-line drug for younger patients with various subtypes of MPN.

Key words: essential thrombocythemia – interferon α – myeloproliferative neoplasm – pegylated interferon α – polycythemia vera – primary myelofibrosis

Úvod

Interferon (IFN) byl objeven před více než 60 lety Issacem a Lindemannem, kteří jej popsali jako látku schopnou interferovat s replikací viru [1]. Pro antiproliferativní, imunomodulační a antiangiogenní efekt interferonu α (IFN α) brzy vzrostl velký zájem o jeho potenciální využití v léčbě různých nádorových chorob. Bezpečnost a účinnost IFN α byly testovány i u hematologických malignit včetně chronické myeloidní leukémie (CML) a BCR/ABL negativních myeloproliferativních onemocnění (MPN). Bylo potvrzeno, že IFN α je první látkou s potenciálem indukce kompletní a trvalé cytogenetické remise u pacientů s CML. Tyto výsledky byly historickým milníkem IFN α v léčbě hematologických malignit. IFN α zůstal nejlepším léčebnou strategií pro CML během následujících

desetiletí do objevu inhibitorů tyrozinkináz. U klasických MPN nebyl IFN α , navzdory významnému protinádorovému efektu potvrzenému v několika počátečních studiích, v léčbě těchto onemocnění dostatečně využíván, zejména pro vyšší frekvenci vedlejších účinků léčby.

Myeloproliferativní neoplazie (MPN) jsou klonální onemocnění charakterizované vysokou frekvencí genetických změn zahrnují CML a BCR/ABL negativní MPN. Translokace t(9;22), známá jako „filadelfský chromosom“, vede k vytvoření fúzního genu BCR/ABL, který je charakteristickým znakem CML. MPN bez této mutace jsou klasifikovány jako BCR/ABL negativní MPN. Mezi nejčastější onemocnění této skupiny patří pravá polycytémie (polycythaemia vera – PV), esenciální trombocytémie (ET) a primární myelofibróza (PMF). Genetickou mutací,

nalezenou u pacientů s PV ve více než 95 % případů, je mutace JAK2 v exonu 14 (JAK2V617F) a u 3 % případů v exonu 12 JAK2 [2]. Mutace JAK2V617F je rovněž driver mutací pro ET a PMF s frekvencí 55 % a 65 %. Mutace MPL a CALR (calreticulin/kalretikulin) jsou detekovány ve 3–4 % a 20–25 % u ET a v 6–7 % a 20–25 % u PMF [3]. Běžná léčebná strategie u MPN je založena na riziku cévních komplikací, které jsou hlavní příčinou mortality a morbidit. Z pohledu dlouhodobého průběhu mohou být tato onemocnění provázena zvýšeným rizikem transformace do akutní leukemie. Léčba schopná změnit tento vývoj nebyla dosud jednoznačně definována. Alogenní transplantace kmenových buněk zůstává jediným kurativním přístupem, který je odůvodněn jen u omezeného počtu pacientů s PMF vysokého rizika.

Historie IFNa u MPN

Již v roce 1985 bylo popsáno, že IFNa je schopen úpravy těžké trombocytózy u MPN [4]. Několik studií během posledních 30 let následně potvrdilo, že léčba IFNa je spojena s redukcí frekvence venepunkcí u PV, s vymizením pruritu, normalizací zvýšeného počtu leukocytů a trombocytů a redukcí velikosti sleziny [5–10]. Mechanismus působení IFNa byl intenzivně zkoumán zejména u CML [11,12]. Navzdory výsledkům studií nebyl IFNa používán jako lék první volby v léčbě BCR/ABL negativních MPN, a to zejména z důvodu relativně vysoké míry vedlejších účinků a s tím spojené nutnosti přerušování léčby tímto lékem (20–30 %) [7]. S identifikací mutace JAK2V617F se začaly objevovat data o potenciálu IFNa indukovat molekulární remisi u JAK2 pozitivních pacientů [7,10,13] a později po objevení mutace CALR zprávy i o redukcí mutační nálože [14]. Zájem o léčbu IFNa u PV a ostatních MPN byl oživen v několika studiích během posledních 5–10 let. V současné době je IFNa používán především u BCR/ABL negativních MPN.

Mechanismus působení IFNa a účinky u BCR/ABL negativních MPN

Mechanismus působení IFNa u MPN zůstává z velké části nejasný navzdory zvyšujícím se klinickým a biologickým důkazům účinnosti. Jedna z hlavních drah, kterou IFNa působí, je JAK/STAT dráha (Janus kinase/signal transducer and activators of transcriptions). Signální dráha JAK/STAT je jednou z klíčových signálních kaskád, které zprostředkovávají přenos signálů indukovaných cytokiny a růstovými faktory z buněčného povrchu do jádra, kde zpravidla ovlivní expresi genů. Mechanismus působení IFNa je přisuzován jeho antiproliferativnímu, proapoptotickému, antiangiogennímu a imunomodulačnímu efektu [15,16], zahrnuje přímý cytotoxický efekt na maligní buňky [8] i posílení imunitní odpovědi na přítomnost maligních buněk [6]. Mnoho účinků IFNa poskytuje odůvodnění pro jeho využití v léčbě MPN – vede ke snížení všech 3 krvetvorných řad – je popisováno vysoké procento hematologických odpovědí [5–7,10,13,14]. Působením IFNa dochází rovněž ke zmírnění celkových příznaků, redukcí velikosti sleziny

a snížení nálože mutovaných alel JAK2 [7,17], méně výrazně CALR [14]. Několik studií ukázalo, že dlouhodobá léčba IFNa je u části pacientů doprovázena molekulární remisí [9,10,13,18], která může přetrvávat po přerušení léčby IFNa až 3 roky [9,19,20]. Tato zjištění ukazují, že terapie IFNa je schopná indukovat minimální reziduální chorobu u podskupiny pacientů s MPN. Nebyl potvrzen leukemogenní efekt IFNa.

Preparáty IFNa

Preparáty IFNa jsou k dispozici jednak standardní, jednak pegylované. Liší se nejen subtypem IFNa, ale i farmakokinetickými vlastnostmi ovlivňujícími frekvenci podávání. Standardní preparáty IFNa-2b (IntronA®) a IFNa-2a (Roferon-A®) vyžadují vícečetné injekce týdně. Pegylované formy IFNa byly vyvinuty za účelem zlepšení tolerance. Chemické spojení IFNa s polyetylglykolem (PEG) inhibuje jeho proteolytické odbourávání a vylučování; prodloužený biologický poločas vede k redukcí frekvence podávání a lepší toleranci. Molekulární remise jsou popisovány především po pegylovaných preparátech. PEGIFNa-2b (PegIntron®) a PEGIFNa-2a (Pegasys®) jsou podávány 1krát týdně, zatímco nově registrovaný ropeginterferon α-2b (Besremi®) 1krát za 2 týdny, při udržovací léčbě 1krát za 4 týdny. Ropoginterferon α-2b je monopegylovaný IFNa-2b s jedinou izoformou díky inovativní pegylační technologii, nově registrovaný v Evropské unii pro použití při léčbě pravé polycytemie. Klinické studie ukazují velmi slibné výsledky účinnosti a bezpečnosti tohoto preparátu [13].

Obvyklé dávkování IFNa v léčbě MPN je u standardních preparátů 3 MIU (Million International Units) podkožně 3krát týdně, pro dávkování PEGIFNa-2a (Pegasys®) je obvykle 45 µg/týden, s postupným navýšením dávky o 45 µg/týden, PEGIFNa-2b (PegIntron®) je v ČR nedostupný. U ropeginterferonu je doporučováno zahájit léčbu dávkou 100 µg podkožně (nebo 50 µg u pacientů s jinou cytoredukční terapií), s navýšením dávky o 50 µg 1krát za 2 týdny. Spektrum dostupných preparátů IFNa se v současné době mění, končí výroba některých standardních preparátů a v blízké budoucnosti budou k dispozici preparáty s větším obsahem léčivého přípravku, u nichž může být titrace optimálních nižších dávek obtížná. V současné době jsou u BCR/ABL negativních MPN všechny standardní i pegylované IFNa „off-label“ indikací, vyjma ropeginterferonu.

Nežádoucí účinky IFNa

Léčba IFNa je spojena s vedlejšími účinky (tab. 1), které představují míru předčasného ukončení ve většině studií asi 20–30 % [8–10,21]. Většina nežádoucích účinků je objevuje v 1. roce léčby, mohou být značně redukovány použitím nižších dávek IFNa.

Flu-like syndrom

Nejčastějším vedlejším účinkem je počáteční **flu-like syndrom**, který zahrnuje bolesti hlavy, teplotu, nevolnost, zimnici, třesavku, únavu, bolesti svalů a kloubů.

Tyto příznaky jsou nejvýraznější v 1. dnech aplikace a lze je zmírnit preventivním podáváním paracetamolu i aplikací IFNa ve večerních hodinách. Ke zmírnění těchto celkových příznaků dochází většinou během 1. týdne léčby, jsou závislé na dávce a lze jim předcházet použitím nižších iniciačních dávek IFNa [22]. U některých pacientů může chronická únava přetrvávat a vést k nutnosti ukončení léčby.

Hematologická toxicita

Hematologická toxicita je způsobena myelosupresivním účinkem na kostní dřeň. Nejčastější je leukopenie, méně častá trombocytopenie.

Účinky na psychiku

Během léčby IFNa se mohou objevit psychické účinky – jedná se nejčastěji o deprese, poruchy spánku, ospalost, nervozitu, podrážděnost, snížení koncentrace a pozornosti, střídání nálad. U menšiny pacientů je popisován vznik depresí, které vyžadují přerušování, nebo i ukončení léčby. U pacientů s předchozí nebo přítomnou psychiatrickou diagnózou by IFNa měl být podáván s opatrností.

Příznaky autoimunitního onemocnění

U některých pacientů se mohou vyvinout příznaky autoimunitního onemocnění. **Autoimunitní tyreoiditida** s následnou hypotyreózou může vzniknout v průběhu léčby u některých nemocných. Je doporučováno testovat funkci štítné žlázy před a během léčby IFNa. Jiné autoimunitní poruchy jsou vzácné.

Plicní hypertenze

U přípravků s IFNa byly hlášeny případy plicní hypertenze, zejména u pacientů s rizikovými faktory (např. portální hypertenzí, infekcí HIV nebo cirhózou), v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby. Kauzalita tohoto vztahu však jednoznačně prokázána nebyla.

Účinky na gastrointestinální trakt

Z gastrointestinálních účinků je nejčastější nechutenství, které může být ve výjimečných případech výrazné.

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky IFNa

flu-like syndrom
hematologická toxicita (trombocytopenie, anémie, leukopenie)
psychiatrické projevy (deprese, nespavost)
autoimunitní projevy (autoimunitní tyreoiditida)
elevace jaterních enzymů
kožní projevy (alopecie, dermatitis, pruritus)
bolesti hlavy
gastrointestinální projevy (průjem, nauzea, zácpa)
myalgie
retinopatie
plicní arteriální hypertenze

Je doporučováno sledovat během léčby hmotnost pacienta. Nauzea a zvracení jsou výjimečné. Laboratorní vyšetření často prokazuje **změny jaterních funkcí**, projevující se elevací bilirubinu a jaterních enzymů, v některých případech vyžadující úpravu dávky.

Oftalmologické komplikace

Oftalmologické komplikace se mohou projevit jako retinopatie, retinální hemoragie, retinální exsudáty, odchlípení sítnice a okluze retinální tepny nebo žíly. Během léčby je doporučováno provést vyšetřování očního pozadí. Nicméně i v tomto případě je kauzalita vztahu k léčbě IFNa nejistá.

Kontraindikace IFNa

Kontraindikace podávání IFNa jsou shrnuty a uvedeny v tab. 2.

IFNa u jednotlivých typů MPN

Indikace podávání IFNa u BCR/ABL negativních MPN je podpořena daty týkající se bezpečnosti a účinnosti u více než 1 000 pacientů zařazených do studií za posledních 30 let. IFNa je považován za léčivo první volby u pacientů s ET, PV a proliferativní fází PMF, zejména u mladších pacientů dle celé řady terapeutických doporučení [23–25].

IFNa u pacientů s polycythaemia vera

Dlouhodobá účinnost IFNa u pacientů s PV byla potvrzena výsledky několika studií, které zaznamenaly hematologickou odezvu až u 80 % nemocných [6,10,22]. Po podání standardních i pegylovaných preparátů byla signifikantně redukována četnost venepunkcí a kompletní nebo parciální hematologická remise se objevila téměř u všech pacientů [6,17]. Signifikanční redukce nálože JAK2 mutace byla zaznamenána po obou typech preparátů [6,13,26]. Ropoginterferon α vykazuje u nemocných s PV dle nedávné studie po 3 letech léčby statisticky významný rozdíl v redukci nálože JAK2 mutace při srovnání s hydroxyureou [27].

IFNa u esenciální trombocytemie

Více než 30 let se prokazuje účinnost IFNa také v léčbě ET [4,6,17]. V literatuře jsou dokumentovány dlouhodobé hematologické remise až po dobu 3 let po pře-

Tab. 2. Kontraindikace pro podání interferonu α

přecitlivělost na léčivo
závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze
vážné ledvinové, jaterní nebo myeloidní dysfunkce
závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace cirhóza jater
závažné psychiatrické onemocnění u dětí a dospívajících
autoimunitní onemocnění
preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není léčitelné běžnou léčbou

rušení léčby [6,17]. Po podání pegylovaného IFN α jsou rovněž zaznamenány redukce nálože JAK2 mutace [26]. Tab. 3 uvádí možné indikace podávání IFN α u PV a ET.

IFN α u primární myelofibrózy

Neexistují přesvědčivé důkazy, že jiná terapie než transplantace kostní dřeně ovlivňuje riziko progresu nebo transformace do myelofibrózy. Pacienti v pokročilé fázi PMF nemají prospěch z podávání IFN α , ale u hyperproliferativní fáze PMF je jeho léčba velmi efektivní. Malé dávky IFN α u pacientů s PMF vedly k redukcí velikosti sleziny, redukce bolesti kostí a redukcí leukocytózy [26,28]. Možné indikace k léčbě IFN α u PMF uvádí tab. 4.

V ČR nemají standardní i pegylované preparáty v léčbě BCR/ABL negativních MPN standardní úhradu ze zdravotního pojištění, a je tedy nutno žádat o jeho úhradu revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny.

IFN α v graviditě

Myeloproliferativní onemocnění i gravidita jsou spojeny s vysokou incidencí tromboembolických a krvácivých komplikací. Tyto komplikace mohou postihnout

Tab. 3. Možné indikace podávání preparátů IFN α u pacientů s pravou polycytemií/esenciální trombocytemií

léčba 1. linie, zvláště u mladých pacientů do 65 let, eventuálně i starších
léčba žen vyžadujících cytoredukční léčbu, které plánují graviditu
léčba 2. linie pro pacienty s intolerancí či rezistencí k hydroxyurey

Tab. 4. Možné indikace IFN α u pacientů s primární myelofibrózou

onemocnění nízkého nebo středního rizika s proliferativními rysy
chybění masivní splenomegalie
méně významná fibróza kostní dřeně
pacienti neplánovaní k alogenní transplantaci v příštích 12 měsících

matku i plod. IFN α je léčbou volby u gravidních žen s MPN vyžadujících cytoredukční léčbu [29,30]. Ačkoliv gravidita je stále uvedena jako kontraindikace léčby IFN α , běžně je IFN α doporučován na základě konsenzu odborníků (tab. 5) jako nejbezpečnější cytoredukční léčba během gravidity vysokého rizika. Obvykle je doporučována léčba IFN α u gravidních pacientek s vysokým rizikem (předchozí trombóza nebo významné krvácení, reprodukční ztráty nebo jiné komplikace gravidity spojené s MPN, významná trombocytóza) [29]. Publikovaná data uvádějí, že IFN α je nezávislým prediktorem vysoké porodnosti u žen s MPN [30]. Pegylovaný IFN α by měl být upřednostňován z důvodu lepší tolerance a účinnosti. Dostupná data ale nejsou dostatečná k vyloučení obav týkajících se bezpečnosti těchto preparátů v graviditě.

Závěr

Významným krokem z pohledu vyléčení MPN bude eradikace maligního klonu. První důkazy možné eradikace MPN po léčbě IFN α se objevují v publikovaných klinických studiích. Tzv. renesance IFN α u MPN je přisuzována zvýšenému počtu studií během posledních 5–10 let, které ukázaly trvalou kompletní hematologickou a molekulární remisi při dlouhodobé léčbě IFN α . IFN α se tak jeví být efektivním lékem v terapii BCR/ABL negativních MPN.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

- Isaacs A, Lindemann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957; 147(927): 258–267.
- Pardanani A, Lasho TL, Finke C et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia 2007; 21(9): 1960–1963. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404810>>.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014; 124(16):2507–2513; quiz 2615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-579136>>.

Tab. 5. Léčebná strategie pro BCR/ABL negativní myeloproliferace v graviditě dle doporučení European Leukemia Net [30]

terapie v graviditě s nízkým rizikem

- cílová hodnota hematokritu u PV < 45 %
- nízké dávky kyseliny acetylsalicylové
- profylaktická dávka LMWH po porodu po dobu šestinedělí

terapie v graviditě s vysokým rizikem

- body 1–3
plus
- v případě předchozí velké trombózy nebo těžších komplikací gravidity: LMWH po celou dobu gravidity
 - v případě počtu trombocytů > 1 500 × 10⁹/l zvážit podání IFN α
 - v případě většího krvácení: vynechat ASA a zvážit IFN α k redukcí trombocytózy

4. Linkesch W, Gisslinger H, Ludwig H et al. Therapy with interferon (recombinant IFN- α -2C) in myeloproliferative diseases with severe thrombocytoses. *Acta Med Austriaca* 1985; 12(5): 123–127.
5. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon α -2a. *Blood* 2006; 108(6): 2037–2040. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-03-009860>>.
6. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon- α therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22(11): 1990–1998. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.280>>.
7. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117(18): 4706–4715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-258772>>.
8. Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon- α for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia* 2016; 30(4): 776–781. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.326>>.
9. Larsen TS, Møller MB, de Stricker K et al. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology* 2009; 14(6): 331–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1179/102453309X12473408860587>>.
10. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122(6): 893–901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-442012>>.
11. Kujawski LA, Talpaz M. The role of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18(5–6): 459–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.015>>.
12. Guilhot F, Roy L, Saulnier PJ et al. Immunotherapeutic approaches in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(4): 629–634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10428190801927510>>.
13. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V et al. Ropoginterferon α -2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 2015; 126(15): 1762–1769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-04-637280>>.
14. Verger E, Cassinat B, Chauveau A et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood* 2015; 126(24): 2585–2591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-07-659060>>.
15. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>>.
16. Billiau A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17(5): 381–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.07.001>>.
17. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon- α in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol* 2019; 41(1): 5–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-018-0700-2>>.
18. Them NC, Bagiński K, Berg T et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon α -2b. *Am J Hematol* 2015; 90(4): 288–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23928>>.
19. Utke Rank C, Weis Bjerrum O, Larsen TS et al. Minimal residual disease after long-term interferon- α 2 treatment: a report on hematological, molecular and histomorphological response patterns in 10 patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(2): 348–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1049171>>.
20. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response on interferon α -2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol* 2008; 87(10): 847–850. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-008-0498-4>>.
21. Gowin K, Jain T, Kosiorek H et al. Pegylated interferon α -2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res* 2017; 54: 73–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2017.01.006>>.
22. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- α . *Cancer* 2006; 107(3): 451–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22026>>.
23. Penka M, Schwarz J, Campr V et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací. *Vnitř Lek* 2012; 58(2): 163–168.
24. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 2018; 101(5): 654–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13156>>.
25. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia* 2018; 32(5): 1057–1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1>>.
26. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122(6): 893–901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-442012>>.
27. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon- α 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Inter-group of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica* 2018; 103(3): 438–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.181297>>.
28. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol* 2018; 11(9): 697–706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2018.1506325>>.
29. Melillo L, Tieghi A, Candoni A et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* 2009; 84(10): 636–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21504>>.
30. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761–770. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8436>>.

MUDr. Jarmila Kissová, Ph.D.

✉ kissova.jarmila@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2019

Přijato po recenzi 7. 10. 2019

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční a chorob periferních tepen kombinací antiagregační a antikoagulační léčby

Odborné stanovisko České kardiologické společnosti, České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně a České angiologické společnosti ČLS J.E. Purkyně k výsledkům studie COMPASS

Petr Widimský¹, Debora Karetová⁴, Richard Česka², Miloš Tábořský⁵, Hana Rosolová³, Jean-Claude Lubanda⁴, Aleš Linhart⁴

¹ Kardiocentrum 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

³ Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

⁴ II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

Doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin před studií COMPASS

Ischemická choroba srdeční

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stojí stále na prvním místě jako nejvýznamnější příčina úmrtí. V období mezi lety 1985–2012 došlo v české populaci k významnému snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) o více než 50 % u mužů a o 43 % u žen. KV mortalita klesla u mužů i u žen v průměru o 52 % [1]. Na snížení KV úmrtnosti se podílela jak léčba akutních stavů (především invazivní léčba akutního infarktu myokardu), tak i preventivní opatření, nefarmakologická i farmakologická.

Primární prevence může snížit incidenci ICHS, tj. výskyt nových onemocnění ICHS včetně náhlých koronárních úmrtí, a tím redukovat i prevalenci choroby v populaci.

Úkolem sekundární prevence je zamezit recidivě koronární příhody, zabránit progresi choroby, ev. navodit regresi aterosklerózy, a tak snižovat riziko ICHS i ostatních KV onemocnění [2]. Výsledky studií EUROASPIRE I–V, které proběhly v letech 1995–2017 v řadě evropských zemí včetně ČR, však nejsou uspokojivé. Velký potenciál je v modifikaci životního stylu i v nedostatečné léčbě hypertenze a dyslipidemie (DLP), a to včetně nedostatečné adherence pacientů k léčbě [3].

Pacient s ICHS je prioritou sekundární prevence KV onemocnění. Odvykání kouření u pacientů kuřáků je jednou z nejdůležitějších úprav životního stylu, neboť po zanechání kouření se nejvíce snižuje celkové KV riziko. Fyzická aktivita nemusí mít tréninkový charakter, ale měla by být

aerobní a hlavně pravidelná; 6 000 kroků denně je jednoduchý a účinný pohyb. Hlavní zásadou diety v rámci sekundární prevence ICHS je záměna nasycených mastných kyselin nenasycenými, dostatek ovoce, zeleniny, luštěnin a ořechů. Nepatří do ní nadměrné solení ani konzumace alkoholu; dle posledního doporučení lze tolerovat 1 alkoholový nápoj za den u žen a maximálně 2 alkoholové nápoje za den u muže (1 alkoholový nápoj je přibližně 1/3 l piva nebo 1 dcl vína nebo 5 cl destilátu). Doporučený body mass index (BMI) v rozmezí 20–25 kg/m² je v asociaci s nejnižší KV úmrtností.

Farmakoterapie v sekundární prevenci zahrnuje několik oblastí: antitrombotickou léčbu (antiagregancia anebo antikoagulancia), hypolipidemickou léčbu, betablokátory a inhibitory ACE. Dlouhodobá antitrombotická léčba spočívá především v podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA, aspirin) v nízkých dávkách (75–100 mg). Další možnosti jsou stručně shrnuty v tab. 1 a v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC) [4].

Antitrombotická léčba

Antitrombotickou léčbu v dlouhodobé sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob přehledně shrnuje tab. 1.

Hypolipidemická léčba

Hypolipidemická léčba zahrnuje maximální dávku statinu (80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu), který se nasazuje od prvního dne akutní koronární příhody. K dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) < 1,8 mol/l nebo ještě níže je často nutno kombinovat tuto léčbu s ezetimibem. V případě, že ani kombinace statin + ezetimib nevede k dosažení cílové hodnoty LDL-C, je možné

indikovat léčbu PCSK9 inhibitory. Tato léčba je v ČR hrazena, pokud má pacient při maximálně tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem LDL-C > 3 mmol/l [5].

Betablokátory a inhibitory ACE

Důležitými léky v sekundární prevenci ICHS jsou inhibitory ACE (v případě intolerance inhibitory receptorů pro angiotenzin II) a betablokátory. Příznivý účinek betablokátorů je dán především snížením rizika náhlé smrti a ischemie/infarktu myokardu. Krevní tlak pacienta s ICHS, tj. velmi vysokým celkovým KV rizikem, by měl být u většiny < 130/80 mm Hg. U diabetiků, mladších hypertenziků (do 65 let věku) nebo u nemocných s chronickým onemocněním ledvin či pacientů zároveň po cévní mozkové příhodě, by se měl zvážit systolický tlak mezi 120–130 mm Hg.

V úvahu je třeba vzít toleranci pacienta k nižšímu tlaku a také jeho věk; u starších pacientů (nad 65 let věku) se spokojíme s tlakem < 140/90 mm Hg, u ještě starších (80 let a více) můžeme tolerovat i vyšší krevní tlak. Důležitá je úprava tepové frekvence; ideální tepová frekvence je mezi 60–70 /min.

Vzhledem ke známé horší adherenci pacientů k užívání více tablet se doporučuje využívat především fixní kombinace 2 a více léků v jedné tabletě [6].

Periferní tepenná onemocnění

Z mnoha dat je zřejmé, že povědomí a péče o nemocné s periferní aterosklerózou jsou oproti nemocným s ischemickou chorobou srdce horší. Tito nemocní jsou navíc často méně disciplinovaní v režimových léčebných opatřeních.

Tab. 1. Antitrombotická léčba v dlouhodobé sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines)

ESC guidelines	základní doporučení	úroveň důkazů
CVD prevention 2016 Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	všechny AKS: P2Y12 inhibitor + ASA po dobu 12 měsíců, poté monoterapie ASA	I. A
CVD prevention 2016	cévní mozková příhoda jiné než kardiembolické etiologie: monoterapie ASA nebo monoterapie klopido-grelem	I.A
Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	AKS bez anamnézy iktu, s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem: ASA + klopido-grel + rivaroxaban 2krát 2,5 mg na dobu 1 roku	IIb.B
STEMI 2017	STEMI s indikací k orální antikoagulaci: orální antikoagulans + antiagregační léčba	I.C
STEMI 2017	STEMI + stent + indikace k orální antikoagulaci: trojkombinace (DAPT + OAC) po dobu 1–6 měsíců	IIa.C
DAPT 2017 Revascularization 2018	pacienti s AKS anebo PCI + indikací k OAC: trojkombinace (ASA + klopido-grel + OAC) vede až k 3násobnému nárůstu krvácivých komplikací a tato kombinace tedy má být používána jen u osob s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem, a to po co nejkratší dobu (optimálně 1 měsíc, max. 6 měsíců).	IIa.B
DAPT 2017	tikagrelor ani prasugrel se nemají kombinovat s orálními antikoagulancií.	III.
DAPT 2017 revascularization 2018	duální terapie (klopido-grel + OAC) je vhodnou alternativou k trojkombinaci, zejména po uplynutí 1 měsíce od AKS	IIa.A
DAPT 2017	u osob s trvalou indikací k antikoagulaci léčených warfarinem se protidestičková léčba ukončí po 1 roce od AKS či od PCI a dále jsou léčeni jen warfarinem	IIa.B
Peripheral arterial diseases 2017	symptomatická stenóza karotidy nebo symptomatická ICHDK: monoterapie antiagregačním lékem	I.A
Peripheral arterial diseases 2017	implantace stentu: DAPT (aspirin + klopido-grel) po dobu nejméně 1 měsíce	I.B (karotidy) IIa.C (ICHDK)
Peripheral arterial diseases 2017	monoterapie klopido-grelem je lepší než monoterapie ASA	IIb.B
Peripheral arterial diseases 2017	symptomatická ICHDK či karotická stenóza + indikace k OAC: monoterapie orálním antikoagulans postačuje (kromě 1. měsíce po případné implantaci stentu)	IIa.B
Revascularization 2018	PCI u chronické ICHS: klopido-grel + ASA po dobu 6 měsíců, resp. po dobu 3 (1) měsíce při vysokém krvácivém riziku	I.A popř. IIa.A (krvácivé riziko)
Revascularization 2018	fibrilace síní + revaskularizace myokardu: NOAC + antiagregans je lepší než warfarin + antiagregans	IIa.A

AKS/ACS – akutní koronární syndrom/Acute Coronary Syndrome **ASA** – kyselina acetylsalicylová/Acetylsalicylic Acid **DAPT** – duální protidestičková léčba/Dual Antiplatelet Therapy **ICHDK** – ischemická choroba dolních končetin **NOAC** – nová perorální antikoagulancia/New Oral AntiCoagulants **OAC** – perorální antikoagulancia/Oral AntiCoagulants

ních (proti pacientům s ICHS), méně často jsou léčeni hypolipidemiky i antitrombotiky [7]. Léčebním záměrem je zlepšení osudu nejen ischemií postiženého orgánu (nejčastěji dolní končetiny), ale i prodloužení celkového přežití.

Antitrombotickou léčbu specifikujeme podle stadia onemocnění a komorbidit: u asymptomatické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), u níž nejsou indície o generalizaci procesu, je v současnosti role podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA) zpochybněna (v evropských doporučeních – ESC 2017, se silou důkazů IIIa). Nicméně u stenóz karotických tepen > 50 % je nadále protidestičkový lék indikován. Stabilní, symptomatické nemocné (klaudikující) léčíme buď ASA nebo klopido-grelem (mírná preference klopido-grele na základě studie CAPRIE [8]). Pokud by nemocný nemohl užívat ASA a současně nebyl respondérem na léčbu klopido-grelem, je alternativou tikagrelor (srovnatelný efekt s klopido-grelem doložen studií EUCLID [9]). Pokud je nemocný indikován k léčbě antikoagulační (např. pro fibrilaci síní), pak je tato pro stabilní nemocné s ICHDK postačující a nepodáváme dle současných doporučení protidestičkový lék navíc. Nemocní po revaskularizaci periferních tepen dostávají antitrombotickou léčbu doživotně a cíleně: po endovaskulární intervenci léčíme duální protidestičkovou léčbou obvykle 1 (až 6) měsíc, optimálně s určením délky léčby lékařem, který daný revaskularizační výkon prováděl (tedy se znalostí rozsahu postižení, kvality výtokového traktu, případných procedurálních komplikací apod), dále pak podáváme v monoterapii ASA nebo klopido-grel. Po chirurgické revaskularizaci se rozhoduje lékař buď pro protidestičkovou monoterapii acetylsalicylovou kyselinou nebo klopido-grelem (u většiny bypassů), nebo pro dočasnou duální protidestičkovou léčbu – u protetických bypassů, případně u venózních bypassů ve zvláštních situacích pro léčbu antikoagulační. Optimální antitrombotická strategie u nemocných ve fázi kritické končetinové ischemie není doporučením stanovena, obvykle léčíme kombinací nízkomolekulárního heparinu a protidestičkového léku (zejména ve fázi hospitalizace, před definitivním revaskularizačním výkonem).

Samozřejmostí u všech nemocných s projevy periferního tepenného onemocnění je kromě opatření režimových (pravidelná denní chůze, středomořská dieta, nekouření) také tzv. „best medical therapy“ spočívající vedle zmíněných antitrombotických postupů i v intenzivní hypolipidemické léčbě k dosažení cílové hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l a také korekci krevního tlaku, preferenčně inhibitory ACE (případně sartany). Nemocní s projevy periferní tepenné aterosklerózy jsou považováni stejně jako nemocní s ICHS za vysoce rizikové pro další kardiovaskulární příhody [10].

Cíle a hlavní výsledky studie COMPASS

Rivaroxaban (perorální přímý selektivní inhibitor koagulačního faktoru Xa) byl prokazatelně účinný u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) ve studii ATLAS – ACS 2 (TIMI-51), v níž v dávce 2krát denně 2,5 mg signifikantně snížil celkovou mortalitu během 13 měsíců po AKS ve srovnání s placebem [11]. Vzhledem k tomu, že byl podáván jako třetí antitrombotikum k duální protidestičkové léčbě, byl tento benefit významně snížen častým výskytem krvácivých komplikací. Studie COMPASS proto byla zaměřena na nemocné s pokročilými formami klinicky manifestní aterosklerózy (91 % nemocných mělo významnou ICHS, 27 % mělo významnou aterosklerózu dolních končetin nebo karotid, 18 % nemocných mělo obě tyto hlavní vstupní diagnózy), kteří nejsou indikováni k duální protidestičkové léčbě, a tedy testovala účinnost a bezpečnost dvojkombinace antiagregační (aspirin) s antikoagulační (rivaroxaban) léčbou v sekundární prevenci. Podrobnosti o designu studie včetně vstupních a vylučovacích kritérií jsou uvedeny v příslušném původním článku [12] a zde je z prostorových důvodů neuvádíme. Dvojkombinace antiagregační a antikoagulační léčby (aspirin + warfarin) byla testována již v minulosti ve studii WARIS II [13], která ukázala možný potenciál takové kombinace (snížení výskytu kombinovaného end-pointu ze 20 % na 15 %, tj. o 25 %), ale benefit byl prakticky úplně vymazán významně vyšším rizikem krvácení, takže mortalita byla stejná při monoterapii aspirinem jako při kom-

Tab. 2. Hlavní výsledky studie COMPASS (všichni nemocní)

ukazatel	rivaroxaban + aspirin (A)	rivaroxaban (B)	aspirin (C)	statistická významnost (A vs C)
KV úmrtí/CMP/IM	4,1 %	4,9 %	5,4 %	< 0,001
mortalita	3,4 %	4,0 %	4,1 %	0,01
CMP (jakákoli)	0,9 %	1,3 %	1,6 %	< 0,001
IM	1,9 %	2,0 %	2,2 %	n.s.
závažné krvácení	3,1 %	2,8 %	1,9 %	< 0,001
fatální krvácení	0,2 %	0,2 %	0,1 %	n.s.
nefatální symptomatické intrakraniální krvácení	0,2 %	0,4 %	0,2 %	n.s.
menší krvácení	9,2 %	8,1 %	5,5 %	< 0,001

binované léčbě. Navíc ve skupině kombinované léčby více než třetina (!) nemocných přerušila studijní medikaci předčasně.

Studie COMPASS zařadila 27 395 nemocných se stabilními, klinicky manifestními formami aterosklerózy. Dvě třetiny nemocných měly v anamnéze infarkt myokardu, 4 % iktus, 38 % bylo diabetiků, 21 % mělo chronické srdeční selhání, 27 % ischemickou chorobu dolních končetin nebo významnou stenózu karotid. Pacienti byli randomizováni do 3 skupin: (A) rivaroxaban 2krát 2,5 mg + aspirin 1krát 100 mg, (B) rivaroxaban 2krát 5 mg, (C) aspirin 1krát 100 mg. Primární end-point (kardiovaskulární úmrtí/iktus/infarkt myokardu) se vyskytl signifikantně méně často ve skupině A oproti skupině C. Stejně tak i celková mortalita byla nižší ve skupině s kombinací rivaroxabanu a aspirinu. Krvácení bylo častější v obou rivaroxabanových skupinách, avšak nešlo o fatální krvácení – v těch (stejně jako v intrakraniálních) nebyl rozdíl žádný [14]. To je nejzásadnější rozdíl proti studii WARIS II. Studie COMPASS tedy potvrdila potenciál kombinace antiagregační a antikoagulační léčby v sekundární prevenci za předpokladu, že jako antikoagulans je použit bezpečnější lék než warfarin. Při analýze podskupin byl benefit patrný ve všech podskupinách nemocných. Nesignifikantní byl benefit v podskupinách pacientů starších 75 let, bez ICHS a s hmotností < 60 kg. I v těchto podskupinách byl však trend pozitivní. Klíčové výsledky jsou shrnuty v tab. 2.

Výsledky studie COMPASS v podskupinách nemocných s cévní mozkovou příhodou v anamnéze, s ischemickou chorobou srdeční a s aortokoronárním bypassesem

Pacienti s iktem v anamnéze

Takových nemocných bylo do studie zařazeno 1 032 (4 %) a výsledky se nelišily od celkových výsledků studie – tedy i u této podskupiny byl patrný benefit, zejména pokud jde o riziko ischemického iktu, které bylo kombinací rivaroxabanu s aspirinem sníženo téměř o polovinu [14]. V průběhu celé studie byl nově diagnostikován iktus u 342 nemocných (roční riziko 0,65 %), z nich 15 % bylo hemoragických a 85 % ischemických. Mezi 1 032 pacienty s anamnézou předchozího iktu bylo roční riziko dalšího iktu sníženo kombinovanou léčbou o dvě třetiny oproti samotnému aspirinu. Samotný rivaroxaban tento efekt neměl.

Pacienti se stabilními chronickými formami ICHS

Z celkového počtu 27 395 pacientů ve studii COMPASS mělo 24 824 nemocných prokázanou ischemickou chorobu srdeční [15]. Jednalo se o nemocné více než rok po prokázaném infarktu myokardu (těch bylo nejvíce, průměrná doba od infarktu činila 7 let), s koronarograficky prokázaným postižením více koronárních tepen anebo po koronární revaskularizaci (PCI či CABG). Primární end-point byl u nich snížen při kombinované léčbě na 4 % proti 6 % ve

skupině se samotným aspirinem ($p < 0,0001$). Závažné krvácení se vyskytlo při kombinované léčbě ve 3 %, po samotném aspirinu ve 2 % ($p < 0,0001$). Opět se jednalo o nefatální (nejčastěji gastrointestinální) krvácení. Zásadní je signifikantní ($p = 0,0012$) snížení celkové mortality o 23 %, konkrétně ze 4 % (aspirin) na 3 % (rivaroxaban + aspirin).

Rivaroxaban v prevenci okluze koronárních bypassů

Jediná podskupina, která z kombinované léčby neprofitovala, byli pacienti zařazení velmi časně (4.–14. den) po operaci koronárního bypassu. Tato předem plánovaná substudie zahrnula 1 448 nemocných a jejím primárním end-pointem byla neprůchodnost bypassů (graft failure) při CT koronarografii za 1 rok po operaci. Uzavřené bypassy byly zjištěny v 9,1 % při kombinované léčbě, v 8 % při léčbě samotným aspirinem a v 7,8 % při léčbě samotným rivaroxabanem (rozdíly n.s.). Nevyskytlo se fatální krvácení či fatální tamponáda. Kombinovaná léčba měla za výsledek nižší výskyt sekundárního kombinovaného end-pointu (shodného s primárním end-pointem celé studie COMPASS), vzhledem k počtu pacientů však rozdíl nedosáhl statistické významnosti [16].

Výsledky COMPASS u podskupiny nemocných s periferní aterosklerózou

Do studie COMPASS bylo zařazeno 7 470 nemocných s diagnózou periferního aterosklerotického tepenného postižení (PAD populace – Peripheral Arterial Disease), šlo o nemocné se stabilními formami ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a stabilizované nemocné s aterosklerotickým postižením karotických tepen. Průměrný věk těchto nemocných byl 67,8 roku, 72 % z toho byli muži, 74 % tvořili kuřáci nebo exkuřáci a 66 % mělo současně koronární nemoc.

Přesnými kritérii těchto nemocí pro zařazení do studie bylo:

- anamnéza předchozí revaskularizace formou aorto-femorálního bypassu nebo angioplastikou ilických nebo subingvinálních tepen, nebo jiná chirurgická léčba končetinových tepen
- stav po amputaci končetiny pro pokročilé fáze ICHDK
- anamnéza intermitentních klaudikací s průkazem buď poklesu hodnoty ankle-brachial indexu (ABI) pod 0,9 nebo ultrasonografický či angiografický průkaz stenózy periferní tepny > 50 %
- stav po revaskularizaci karotidy nebo asymptomatická stenóza karotické tepny ≥ 50 % (určená duplexní ultrasonografií nebo angiograficky)
- přítomnost ICHS a snížení ABI (< 0,9)

Soubor 7 470 nemocných, klasifikovaných jako „PAD“, tvořilo 55 % se symptomatickou ICHDK (4 129), 26 % bylo po revaskularizaci karotické tepny nebo s přítomností stenózy karotidy > 50 % (1 919) a dalších 20 % splňovalo diagnózu přítomné ICHS a současně u nich byla na základě měření ABI < 0,9 diagnostikována asym-

ptomická ICHDK (1 422). Lze tedy také říci, že počet 7 470 byl součtem nemocných s průkazem samostatné periferní tepenné nemoci (6 048) a nemocných s kombinací ICHS a ICHDK (1 422).

Ve skupině PAD byl zjišťován kromě primárního kardiovaskulárního ukazatele účinnosti MACE (Major Adverse Cardiac Event – sloučený počet – kardiovaskulární úmrtí/iktus/infarkt myokardu) také ukazatel cílený pro PAD. Šlo o **ukazatel MALE** (Major Adverse Limb Events), definovaný jako vznik akutní tepenné ischemie (ALI – Acute Limb Ischemia) nebo kritické končetinové ischemie (Critical Limb Ischemia – CLI) a velkých amputací (nezahrnutých v ALI nebo CLI), dále specifický ukazatel sloučeného MACE a MALE a dále kompozit MACE, MALE a velkých amputací (nezahrnutých do ALI nebo CLI).

Kombinace rivaroxabanu 2krát 2,5 mg s aspirinem v porovnání s aspirinem samotným, tedy větev A proti C, snížila kombinovaný ukazatel kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo iktu o 28 % a byla superiorní proti samotnému aspirinu (HR 0,72; 95% CI 0,57–0,90; $p = 0,0047$). Rozdíl v celkové mortalitě mezi kombinovanou léčbou (5 %) a samotným aspirinem (6 %) nedosáhl statistické významnosti (nejspíše vzhledem k velikosti podskupiny s PAD).

V dané skupině kombinovaná léčba vedla navíc ke 46% snížení relativního rizika MALE, včetně velké amputace. Došlo i k signifikantnímu snížení vzniku akutní tepenné ischemie a ke snížení počtu velkých amputací (numericky ze 17 na 5, tedy o 70 %), **tab. 3**.

Ve studii COMPASS kombinace malé dávky rivaroxabanu 2krát 2,5 mg s ASA 100 mg prokázala, že tato léčba významně snižuje i ve skupině nemocných s periferní tepennou aterosklerózou velké kardiovaskulární příhody a příznivě ovlivňuje osud končetiny. Na každých 1 000 léčených kombinací rivaroxabanu a aspirinu lze zabránit 27 událostem typu MACE nebo MALE (včetně velkých amputací) za cenu 1 fatálního krvácení a 1 krvácení do kritického orgánu (během 21měsíční periody léčby) [17].

Změni výsledky studie COMPASS doporučené postupy pro sekundární prevenci?

Koncept kombinované léčby antiagregační + antikoagulační se jeví jako velmi atraktivní cesta ke snížení rizika ischemických a tromboembolických příhod (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tzv. ischemické riziko) včetně rizika úmrtí v důsledku těchto příhod. Oba nejstarší a nejrozšířenější léky tohoto typu (aspirin + warfarin) byly opakovaně porovnávány mezi sebou a rovněž byla v řadě studií porovnávána jejich vzájemná kombinace proti monoterapii pouze jedním z těchto 2 léků. Tyto studie neprokázaly celkový prospěch nemocných z kombinované léčby warfarinem + aspirinem především kvůli přibližně 2krát vyššímu riziku krvácení ve skupině s kombinovanou léčbou, včetně rizika hemoragického iktu [18–22]. Zajímavé však je, že ve většině těchto studií warfarin snižuje

Tab. 3. Výsledky studie COMPASS v podskupině nemocných s periferním aterosklerotickým postižením (PAD): výsledky se specifickými ukazateli účinnosti

ukazatel	rivaroxaban + aspirin (A) N (%)	rivaroxaban (B) N (%)	aspirin (C) N (%)	A vs C		B vs A	
				HR (95% CI)	p-hodnota	HR (95% CI)	p-hodnota
MALE	30 (1)	35 (1)	56 (2)	0,54 (0,35–0,84)	0,0054	0,63 (0,41–0,96)	0,032
velké amputace	5 (< 1)	8 (< 1)	17 (< 1)	0,30 (0,11–0,80)	0,011	0,46 (0,20–1,08)	0,068
MALE plus velké amputace	32 (1)	40 (2)	60 (2)	0,54 (0,35–0,82)	0,0037	0,67 (0,45–1,00)	0,046
MACE nebo MALE vč. amputace	157 (6)	188 (8)	225 (9)	0,69 (0,56–0,85)	0,0003	0,83 (0,69–1,02)	0,77

Tab. 4. Srovnání výsledků 2 recentních studií dlouhodobé antitrombotické léčby v sekundární prevenci ICHS (u studie COMPASS proto zde uvedena pouze data pacientů s ICHS – tedy bez nemocných, kteří měli pouze onemocnění periferních tepen)

ukazatel	PEGASUS (tikagrelor 2krát 60 mg + ASA vs monoterapie ASA)	COMPASS (rivaroxaban 2krát 2,5 mg + ASA vs monoterapie ASA)
celková mortalita	4,7 % vs 5,2 % (n.s.)	3,2 % vs 4,1 % ($p = 0,0012$)
ischemické příhody (kardiovaskulární smrt/infarkt/iktus)	7,8 % vs 9,0 % ($p = 0,004$)	4,2 % vs 5,6 % ($p < 0,0001$)
infarkt myokardu	4,5 % vs 5,2 % ($p = 0,03$)	2,0 % vs 2,4 % ($p = 0,15$)
iktus	1,5 % vs 1,9 % ($p = 0,03$)	0,9 % vs 1,6 % ($p < 0,0001$)
závažné krvácení	2,3 % vs 1,1 % ($p < 0,001$)	3,2 % vs 1,9 % ($p < 0,0001$)

val ischemické riziko více než aspirin a jejich vzájemná kombinace byla ještě účinnější, do praxe se však nedostala právě kvůli zmíněnému vyššímu riziku krvácení.

Zavedení nových přímých orálních antikoagulancií (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban), která vykazují nižší rizika krvácení proti warfarinu, oživilo myšlenky na kombinovanou léčbu. První takto koncipované studie však skončily nepřesvědčivými výsledky, znovu pro vyšší riziko krvácivých komplikací [11,23,24]. Limitací těchto prvních studií však bylo to, že v nich zpravidla byla (kvůli tomu, že šlo o nemocné po akutním koronárním syndromu) užívána trojkombinace antitrombotik (duální protidestičková léčba + antikoagulans). Mnoho autorů (včetně autorů tohoto sdělení) je však přesvědčeno, že užívání 3kombinace antitrombotik po dobu delší než 1 měsíc je velmi rizikové pro krvácení a nevede ke snížení ischemického rizika a že tyto první studie dopadly nepřesvědčivě právě z tohoto důvodu. Nicméně ve studii ATLAS-ACS 2 (TIMI-51) vedlo přidání malé dávky rivaroxabanu (2krát denně 2,5 mg) k duální protidestičkové léčbě ke snížení celkové mortality ze 4,5 % na 2,9 % [11]. Právě tento fakt přispěl k realizaci studie COMPASS, v níž byla zkoumána dvojkombinace léků (bez inhibitoru P2Y₁₂).

Výsledky studie COMPASS bývají někdy porovnávány s výsledky studie PEGASUS [25]. Tab. 4 shrnuje podstatná fakta z obou studií a naznačuje výhodnost dlouhodobé kombinace antiagregační + nízkodávkované antikoagulační léčby oproti dlouhodobé duální protidestičkové léčbě.

Závěr

Výše uvedené výsledky studie COMPASS staví před celou medicínu velkou otázku: mají se změnit doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin (ev. i cévní mozkové příhody) tak, že k aspirinu se bude rutinně přidávat nízká dávka rivaroxabanu? Autoři tohoto odborného stanoviska připraveného třemi odbornými společnostmi jsou zajedno v názoru, že současná medicína má k dispozici antitrombotické strategie účinnější pro sekundární prevenci než samotné podávání ASA a že doba, v níž byla monoterapie aspirinem „zlatým standardem“, již končí. Vzhledem k tomu, rivaroxaban má nyní k dispozici data ze dvou studií (COMPASS a ATLAS ACS2), které obě prokázaly statisticky významné snížení celkové mortality, zdá se být dvojkombinace aspirinu s rivaroxabanem tím nejúčinnějším způsobem, jak dále zlepšit osudy těchto nemocných.

Jaký bude vývoj v budoucnu? Vzhledem k tomu, že v současnosti je k dispozici nejméně 6 různých perorálních léků s protidestičkovým účinkem a nejméně dalších 6 perorálních léků s antikoagulačním účinkem, bude čím dál složitější nalézt tu optimální kombinaci pro konkrétního nemocného. Jistě se bude zvyšovat role individuálního rozhodování – hledání té nejvhodnější strategie pro konkrétního nemocného. Může se zde uplatnit např. jednoduché laboratorní vyšetření (např. při vyšší hla-

dině CRP nebo troponinu T indikovat agresivnější antitrombotickou léčbu) nebo složitější genetické vyšetření a stanovení individuální vnímavosti na konkrétní lék v konkrétní dávce.

Zajímavou možností pro dlouhodobou medikaci se může jevit i monoterapie inhibitorem P2Y₁₂. Monoterapie klopido-grelem [8] by mohla být např. alternativou ke kombinaci ASA + rivaroxaban u nemocných s vyšším rizikem krvácení. Je však málo pravděpodobné, že bude realizována studie přímo srovnávající monoterapii klopido-grelem (nebo tikagrelor) s dvojkombinací ASA + rivaroxaban. V současné době je tak tato dvojkombinace jediným antitrombotickým postupem v sekundární prevenci, který prokázal snížení celkové úmrtnosti při dlouhodobé léčbě ve srovnání s monoterapií aspirinem.

Literatura

1. Bruthans J, Cífková R, Lánská V et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(7): 829–839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487312469476>>.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
3. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factors and therapeutic managements of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6): 636–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487315569401>>.
4. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>>.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295(2): 180–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.2.180>>.
8. [CAPRIE Steering Committee]. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329–1339.
9. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G et al. [EUCLID Trial Steering Committee and Investigators]. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 32–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>>.
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>>.

11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. [ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators]. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>>.
12. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 2017; 33(8): 1027–1035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001>>.
13. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, Aspirin or Both After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 969–974. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020496>>.
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. [COMPASS Investigators]. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1319–1330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>>.
15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. [COMPASS investigators]. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 205–218. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)>.
16. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(2): 121–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048>>.
17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. [COMPASS Investigators]. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 219–229. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)>.
18. [Study (CARS) Investigators]. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Coumadin Aspirin Reinfarction*. *Lancet* 1997; 350(9075): 389–396.
19. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351(9098): 233–241.
20. Herlitz J, Holm J, Peterson M et al. [LoWASA study group]. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25(3): 232–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.026>>.
21. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 969–974. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020496>>.
22. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 519–526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi485>>.
23. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. [APPRAISE-2 Investigators]. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 699–708. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105819>>.
24. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. [RE-DEEM Investigators]. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2781–2789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi113>>.
25. Marc P, Bonaca MD, Deepak L et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>>.

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC
✉ petr.widimsky@lf3.cuni.cz

Kardiocentrum 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 24. 4. 2019



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU

23. kongres o ateroskleróze

Parkhotel Plzeň

U Borského parku 31

5. – 7. prosince 2019

INFORMACE

www.athero.cz

www.gsymposion.cz



Spinal epidural abscess – a rare complication of Crohn’s disease: case report

Karolina Poredská¹, Vladimír Zbořil¹, Lucie Prokopová¹, Lenka Kučerová¹, Milan Dastych¹, Svatopluk Richter², Petra Praksová³, Jiří Dolina¹, Lumír Kunovský^{1,4}

¹Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

²Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

⁴Department of Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

Summary

Spinal epidural abscess (SEA) is a rare disease that occurs mainly in immunocompromised patients after spinal surgery or spinal trauma and can lead to a severe neurological deficit or even death if diagnosed too late. However, cases of SEA have also been reported in patients with fistulising Crohn’s disease (CD). We present a case of a young patient with CD and a history of relapsing perianal disease followed by a complication of SEA in the thoracic spine. In close cooperation with the orthopedists and the neurologists, the gastroenterologists have successfully treated the SEA in this patient, allowing her to return back to biological treatment for CD.

Key words: biological treatment – Crohn’s disease – perianal fistulas – spinal epidural abscess

Epidurální absces páteře – raritní komplikace Crohnovy choroby: kazuistika

Souhrn

Epidurální absces páteře je raritní onemocnění, které se objevuje především u imunokompromitovaných pacientů po operacích nebo úrazech páteře a pokud je diagnostikováno příliš pozdě, může vést k těžkému neurologickému deficitu nebo dokonce smrti. V literatuře jsou ovšem popsány i případy epidurálního abscesu páteře u pacientů s fistulující formou Crohnovy choroby. Představujeme kazuistiku mladé pacientky s Crohnovou chorobou a recidivujícím perianálním postižením, které bylo komplikováno vznikem epidurálního abscesu v oblasti hrudní páteře. I díky úzké spolupráci s ortopedy a neurology se podařilo gastroenterologům pacientku úspěšně léčit. Následně tak pacientce mohla být navrácena biologická léčba potřebná pro komplikovaný průběh Crohnovy choroby.

Klíčová slova: biologická léčba – Crohnova choroba – epidurální absces páteře – perianální píštěl

Introduction

Spinal epidural abscess (SEA) is a rare disease with incidence of 2–5/10 000 hospitalisations, which is however growing probably due to aging of the population, increases in the numbers of immunocompromised patients and spinal surgeries and improvements in the quality of radiological diagnostics [1,2]. Unfortunately, the mortality of SEA is up to 15 % if diagnosed too late. The location of SEA is mainly the lumbar spine and the etiology is mostly a hematogenous spread from a distant septic focus (such as skin furuncles, dental or tonsillar abscess, pneumonia, renal or psoas abscess) but it can also be direct after a trauma or even iatrogenic

[1–3]. Typically, the causative organism cultivated from SEA is *Staphylococcus aureus*. The main presenting symptoms are back pain, fever and a variable degree of neurological deficit [2,3]. SEA is rare in patients with inflammatory bowel disease (IBD), with only a few cases reported – mostly in patients with fistulising Crohn’s disease (CD); however, a case of SEA has also been reported in a patient with ulcerative colitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis [4].

Case report

A 24-year-old woman was followed up at our department for CD diagnosed at the age of 14 and located in

the colon and perianal region. She had been treated with adalimumab biologics already for 2 years. This therapy was discontinued in the third trimester of her first gravidity. During the pregnancy she was treated for relapsing perianal abscess with a need of drainage, where the last drainage was performed 14 days before the delivery. Eventually, she delivered a healthy child by a Caesarean section in general anesthesia. The woman's family had a history of Bechterev disease. Three months after the delivery, she was referred to our department by her general practitioner for lower back pain and fever lasting for 3 weeks.

On examination she was asthenic, slightly hypotensive, tachycardic (with the heart rate of 120 beats per minute), with no apparent neurological deficit, her abdomen was not tender, with only mildly positive tapotement bilaterally. Rectal examination showed scars after healed abscesses but no signs of active disease.

Within the wide differential diagnosis, the following investigations were performed. In terms of laboratory findings, the C-reactive protein (115 mg/l) and border microcytic anaemia were identified; on the other hand, the urinary and stool samples did not show any pathology, and neither did the hemocultures, nor the X-ray and ultrasound of the abdomen, nor the X-ray of the lungs and thoracic and lumbar spine, nor the gynecological examination. Additionally, the neurologist concluded that there were slightly positive upper meningeal symptoms and therefore recommended an acute magnetic resonance imaging (MRI) of the spine to exclude an epidural abscess or other source of infection. The MRI (fig. 1a, fig. 1b, fig. 2) showed epidural abscess formation in the thoracic spine compressing the dural sac but not the spinal cord.

Given the mild neurological deterioration and quite favourable MRI findings, the patient was treated conservatively with antibiotics (oxacillin and cefotaxim) for two weeks, and subsequently with co-trimoxazol and rifampicin for two months. She was allowed to move with a spinal corset. After three months, she was completely asymptomatic, finished the antibiotic treatment

and the control MRI of the spine (Fig. 3, 4) showed regression of the abscess. Considering the favorable results, the patient could return back to the biological treatment needed for CD.

Discussion

SEA is a rare condition that can be fatal if underdiagnosed [1–3]. The most important factor in the therapeutic decision is the level and progression of neurological deterioration that can vary from simple back pain to signs of meningism, motor, sensor or sphincter dysfunction and even paraparesis [5]. The final diagnosis is made by MRI. The findings then serve as a basis for therapy, which can be either conservative or surgical. As to the possibility of conservative therapy, it is possible to use antibiotics with a good penetration to the spine in neurologically stabilized patients. In contrast, in patients whose neurological deficit is worsening quickly, it is necessary to perform surgical decompression of the spine, sometimes even an urgent one. The most common procedure performed is a dorsal approach laminectomy [5].

Only a few cases of SEA in patients with CD have been reported, in which the etiology of SEA was mostly wide-

Fig. 2. MRI – the SEA in thoracic spine, transversal scan. Department of Radiology, and Nuclear Medicine

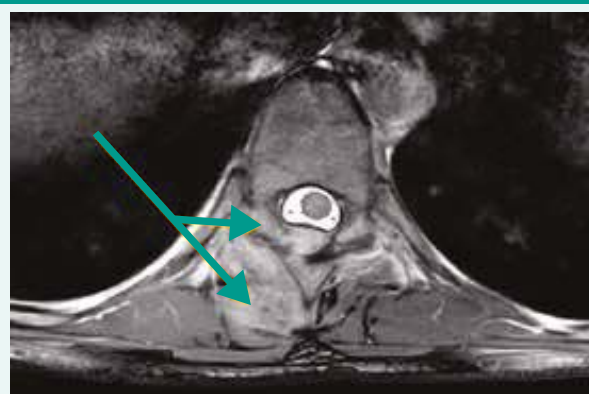


Fig. 1. MRI – the SEA in thoracic spine, sagittal scan. Department of Radiology, and Nuclear Medicine

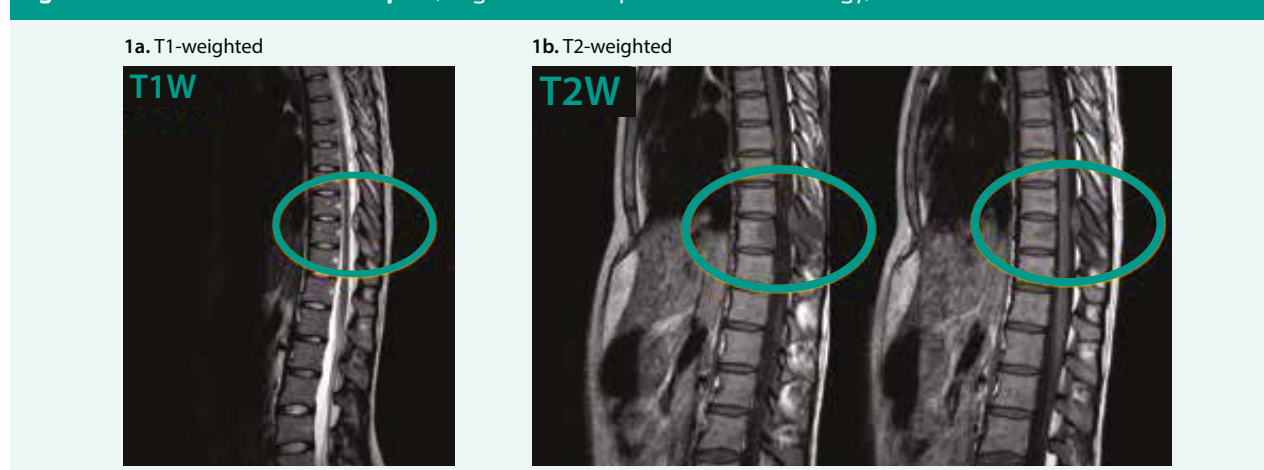
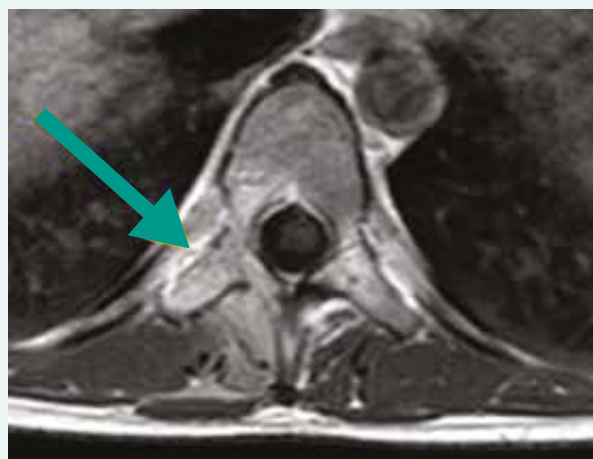


Fig. 3. Control MRI after 3 months showing regression of SEA, sagittal scan. Department of Radiology, and Nuclear Medicine



Fig. 4. Control MRI after 3 months showing regression of SEA, transversal scan. Department of Radiology, and Nuclear Medicine



spread from the perianal fistulas or abscess [4]. Fistulas can appear in patients with CD in 17–50 % of cases, with a recurrence in 1/3 of patients, moreover the cumulative incidence of developing a fistula in CD patients is approximately 20 % after 1 year and 50 % after 20 years [6–8]. Our patient was treated several times for perianal abscess during her pregnancy; however, when she was admitted for SEA, the perianal region was already healed (according to the MRI findings of the pelvis). The patients with CD and SEA reported in the literature were for their CD mostly treated with steroids or sulfasalazine whereas our patient was receiving with biological treatment, namely adalimumab, which can have an adverse effect of opportunistic infection [9–11]. A majority of patients with CD complicated by SEA had to be treated surgically (laminectomy); nonetheless, our patient was successfully treated conservatively with antibiotics [9,11]. Furthermore, in some surgically treated

patients, early recurrence of SEA has been reported. Fortunately, this has not happened in our case and one year later, the patient shows no signs of recurrence of SEA. Moreover, she is able to continue with her biological treatment for CD.

Conclusion

We present a rare case of SEA of the thoracic spine in a 24-year-old woman as a complication of perianal CD that was successfully treated conservatively with antibiotics.

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705).

References

1. Vakili M, Crum-Clanflone N. Spinal Epidural Abscess: A Series of 101 Cases. *Am J Med* 2017; 130(12): 1458–1463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.017>>.
2. Ju MW, Choi SW, Kwon HJ et al. Treatment of Spinal Epidural Abscess and Predisposing Factors of Motor Weakness: Experience with 48 Patients. *Korean J Spine* 2015; 12(3): 124–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14245/kjs.2015.12.3.124>>.
3. Reihaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* 2000; 23(4): 175–204.
4. Gelfenbeyn M, Goodkin R, Kliot M. Sterile recurrent spinal epidural abscess in a patient with Crohn's disease: a case report. *Surg Neurol* 2006; 65(2): 178–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2005.05.028>>.
5. Suppiah S, Meng Y, Fehlings M et al. How Best to Manage the Spinal Epidural Abscess? A Current Systematic Review. *World Neurosurg* 2016; 93: 20–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.074>>.
6. Schwartz D, Loftus EV, Tremaine W et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 875–880. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.32362>>.
7. Gesce K, Khanna R, Stoker J et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(3): 206–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2050640613487194>>.
8. Kunovsky L, Hemmelova B, Kala Z et al. Crohn disease and pregnancy: a case report of an acute abdomen. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31(8): 1493–1494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2554-1>>.
9. Smith C, Kavar B. Extensive spinal epidural abscess as a complication of Crohn's disease. *J Clin Neurosci* 2010; 17(1): 144–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2009.02.038>>.
10. Kunovsky L, Kala Z, Marek F et al. The role of the NOD2/CARD15 gene in surgical treatment prediction in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34(2): 347–351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-018-3122-7>>.
11. Brown CJ, Jaffer H, Jafer N et al. Spinal epidural abscess – a rare complication of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(2): 177–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2008/893757>>.

Lumír Kunovský, M.D., PhD.

✉ lumir.kunovsky@gmail.com

Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

www.muni.cz

Doručeno do redakce 3. 9. 2018

Přijato po recenzi 3. 12. 2018

Pancytopenie, panhypopituitarismus a jaterní cirhóza: rozbor složité kazuistiky

Pavel Polák^{1,2}, Jan Kamelander¹, Jana Michalcová^{1,2}, Jiřina Zavřelová^{1,3}, Libor Červínek⁴, Tomáš Rohan⁵, Zuzana Pazdičová⁵, Václav Odstrčilík⁶, Miroslav Penka^{1,2,3}

¹Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

²LF MU, Brno

³Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁶Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Panhypopituitarismus po resekci kraniofaryngeomu má systémové důsledky s potenciálním dopadem na fyziologickou hematopoézu. Současně přibývá důkazů o riziku rozvoje jaterní fibrózy až cirhózy v důsledku akumulace lipidů při alterovaném metabolismu. Autoři předkládají kazuistiku ženy po resekci kraniofaryngeomu dispenzarizované pro progredující pancytopenii, u níž bylo podezření na indolentní lymfoproliferativní onemocnění s možným podílem syndromu získaného selhání kostní dřeně při paroxysmální noční hemoglobinurii. U pacientky byla náhodně zjištěna komplexní porucha hemostázy s deficitem četných koagulačních faktorů (FXII, FXI, FX, FIX, FVII, FX, FV, FXIII, antitrombin, protein C, protein S). Navzdory normálnímu sonografickému obrazu jater byla cíleně vylučována veškerá možná chronická jaterní onemocnění (virové hepatitidy, hemochromatóza, Wilsonova choroba, deficit α -1-antitrypsinu); byly prokázány protilátky anti-LKM1 a anti-ENA. Teprve magnetická rezonance definitivně potvrdila obraz jaterní cirhózy – již se známkami portální hypertenze.

Klíčová slova: jaterní cirhóza – koagulopatie – pancytopenie – panhypopituitarismus

Pancytopenia, panhypopituitarism and liver cirrhosis: analysis of a difficult clinical case

Summary

Panhypopituitarism following craniopharyngioma resection has systemic impact with potential influence on physiological hematopoiesis. There is a growing body of evidence of liver fibrosis/cirrhosis risk development due to altered metabolism and lipid accumulation. The authors present a case report of a woman with a history of craniopharyngioma resection followed by aggravating pancytopenia with suspected indolent lymphoproliferative disorder and possible acquired bone marrow aplasia syndrome due to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A complex hemostasis disorder with deficiency of multiple coagulation factors (FXII, FXI, FX, FIX, FVII, FX, FV, FXIII, antitrombin, protein C, protein S) was accidentally detected. Despite normal sonographic liver imaging, all possible causes of chronic liver disease were systematically excluded (viral hepatitis, hemochromatosis, Wilson's disease, α -1-antitrypsin deficiency); anti-LKM-1 and anti-ENA antibodies were detected. Finally, the magnetic resonance imaging confirmed image of liver cirrhosis – with signs of portal hypertension.

Key words: coagulopathy – liver cirrhosis – pancytopenia – panhypopituitarism

Úvod

Komplexní porucha hemostázy tvoří integrální součást projevů pokročilého onemocnění jater a její řešení patří ke každodenní náplni práce hematologa s hemostazologickým zaměřením. Autoři předkládají kazuistiku pacientky s náhodně zjištěnou komplexní koagulopatií,

jejíž složitý diferenciálně-diagnostický rozbor vedl ke stanovení diagnózy jaterní cirhózy.

Popis případu

V lednu roku 2019 přišla na Kliniku ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice,

24letá žena k elektivní extrakci retinovaných zubních radixů působících opakovaně lokální záněty. Vzhledem k těžké trombocytopenii ($28 \times 10^9/l$) a prodloužení protrombinového času (PT 1,39 R), aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT 1,62 R) a trombinového času (26,2 s) byl konzultován hematolog k doporučení předintervenční přípravy. Současně byl zjištěn středně těžký deficit antitrombinu (42 %) při normální koncentraci fibrinogenu (2,54 g/l). V krevním obraze byla zjištěna i leukocytopenie 2. stupně a anémie 1. stupně. Pacientka měla vietnamské předky, narodila se však v České republice, kterou nikdy ve svém životě neopustila. U rodičů se nevyskytlo onemocnění krve, porucha krevního srážení, podle nepřímé anamnézy získané od probandky neprodělali ani infekční hepatitidu. V 7 letech věku (roku 2002) byl pacientce diagnostikován kraniofaryngeom, který byl několikrát resekován a ozářen – důsledkem byl rozvoj kompletního panhypopituitarismu a bilaterální hemianopsie. Byla zavedena dlouhodobá hormonální substituce adiuretinem, hydrokortizonem a tyreotropinem, v minulosti přechodně užívala i somatotropin, jehož substituce však byla při minimální odezvě vzestupu inzulinu podobného růstového faktoru 1 (Inzulin-like Growth Factor 1 – IGF1) hodnocena jako neefektivní, a proto byla přerušena. Stravu udávala bez omezení, alkohol nepila vůbec, pravidelně exponována toxickým látkám nebyla. S výjimkou bledšího koloritu pokožky byl fyzikální nález bez pozoruhodností, aktuální hmotnost byla 72,8 kg a tělesná výška 168 cm. V roce 2009 byla opakovaně konzultována hematologem pro recidivující těžkou epistaxi a silnější krvácení po poranění, v krevním obraze byla poprvé zaznamenána mírná pancytopenie, v koagulogramu byl mírně prodloužený aPTT (1,34 R), **tab. 1**. Při podrobnějším došetření byl přechodně dokumentován lehký až středně těžký kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru (10–37 %), který se však v dalším průběhu spontánně upravil; v té době nebyl prokázán kvantitativní deficit jiných koagulačních faktorů (FVIII, FXI, FIX, FXII). Od roku 2014 probíhala další dispenzární péče na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice. V říjnu roku 2014 byl prokázán velmi malý klon paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) na monocyttech – 0,3 %, který při kontrolách nejevil známky expanze. V rámci šetření pancytopenie bylo v březnu roku 2017 provedeno vyšetření hrudníku a dutiny břišní výpočetní tomografií (Computed Tomography – CT), která zobrazila vícečetné lymfatické uzliny v mediastinu i v retroperitoneu mírně nadhraniční velikosti, několik nespecifických nodularit v plicním parenchymu, splenomegalii ($16,3 \times 9,3 \times 15,0$ cm), s normálním obrazem jater a portálního řečiště. I proto bylo v dubnu roku 2017 doplněno histologické vyšetření kostní dřeně, které však nepotvrdilo podezření na lymfoproliferativní onemocnění, byl přítomen 10–20% infiltrát polyklonálních T-lymfocytů. V té době již byla přítomna těžká trombocytopenie a bylo dokumentováno postupné prodlužování PT-R i aPTT-R. V průběhu let byla opakovaně zaznamenána kolísavá a jen mírně zvýšená aktivita aminotransferáz

při zachovalé konjugační schopnosti bilirubinu, postupně se však zvyšovala aktivita laktátdehydrogenázy v séru, což potencovalo podezření na indolentní lymfoproliferativní onemocnění – další došetření pacientka v té době odmítla. Vývoj základních laboratorních parametrů v čase uvádí **tab. 1**. Pro doporučení přípravy na aktuálně zamýšlené extrakce zubních kořenů bylo doplněno vyšetření rotačním tromboelastometrem (ROTEM), které prokázalo pomalejší aktivaci hemostázy (redukce α úhlu) a sníženou pevnost koagula. Stomatologický výkon byl proveden s maximální možnou šetrností po předchozí nitrožilní aplikaci 10 mg vitamínu K, dvou transfúzních jednotek čerstvě zmražené plazmy, etamsylátu (Dicynone®) a kyseliny tranexamové (Exacyl®) při současné důsledné lokální hemostáze a sutuře resorbovatelným materiálem. Období během a po výkonu nebylo zatíženo aktivními krvácivými projevy s výjimkou větších plošných bukálních hematomů. Současně bylo zahájeno extenzivní pátrání po příčině prodloužení PT-R, aPTT-R i trombinového času s nálezem různé závažného deficitu četných bílkovin koagulační kaskády (**tab. 2**). Naopak nebyl prokázán kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru, FVIII ani fibrinogenu. V rámci diferenciální diagnostiky aPTT bylo doplněno i vyšetření antifosfolipidových protilátek (lupus anticoagulans, protilátky proti β_2 -glykoproteinu 1 a protilátky proti kardiolipinu), u kterých byl zjištěn pouze hraniční titr protilátek proti kardiolipinu ve třídě IgG. Pomýšleno bylo i na případnou přítomnost protilátek s inhibičním působením jednotlivých koagulačních faktorů (tzv. inhibitorů), nicméně vyšetření cirkulujícího antikoagulans na bázi aPTT bylo negativní. Naopak byla prokázána polyklonální hypergamaglobulinemie se zvýšenou koncentrací volných lehkých řetězců κ (49,72 mg/l, norma do 19,4 mg/l) i λ (120,28 mg/l, norma do 26,3 mg/l), avšak s fyziologickým poměrem 0,41 (norma 0,26–1,65). Ve spektru bílkovin byla zachycena mírná hypoalbuminemie (32,7 g/l) a těžká hypoprealalbuminemie (0,07 g/l). Nápadná byla i mírná hypoglykemie 3,7 mmol/l. Testy k odhalení případné hemolýzy byly nejednoznačné (volný hemoglobin v normě 38,7 mg/l, snížený haptoglobin na 0,03 g/l, mírně zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy v séru na 4,93 μ kat/l), počet schistocytů opakovaně 3–4/1 000 buněk (norma do 3/1 000 buněk), v moči nebyl prokázán hemosiderin. Komplex deficitu naprosté většiny hemostaticky účinných faktorů, hypoalbuminemie, hypoprealalbuminemie i hypohaptoglobinemie a hypoglykemie nutily pomýšlet především na porušenou funkci jater, pro což nepřímo svědčila i mírně snížená aktivita cholinesterázy (69 μ kat/l). Cíleně byly vyloučeny virové hepatitidy A, B, C i E, nákaza virem lidské imunitní nedostatečnosti (Human Immunodeficiency Virus – HIV), deficit ceruloplazminu i α_1 -antitrypsinu. Nebyla prokázána hyperferitinemie, která by svědčila pro možnou hemochromatózu. Koncentrace α fetoproteinu byla rovněž v normě (2,55 kU/l). Proběhla i sonografická kontrola dutiny břišní – játra byla přiměřené echogenity i velikosti, přítomna byla splenomegalie ($16,0 \times 6,5$ cm), avšak rychlost průtoku krve portálním řečištěm byla fyziologická,

v retroperitoneu byla zachycena solitární lymfatická uzlina hraniční velikosti 13 mm. Byly však prokázány protilátky antiLKM1 ve třídě IgG (28,96 RU/ml, norma do 19,9 RU/ml; antiLKM v titru 1 : 10 byly negativní) a protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu (anti-ENA, index 2,0, norma do 0,99). Naopak revmatoidní faktor, protilátky proti cirkulujícím citrulinovým peptidům (antiCCP), antimitochondriální protilátky (antiAMA), protilátky proti hladké svalovině (antiASMA), antinukleární protilátky (ANA) a protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) byly negativní. Dále byla zjištěna klinicky asymptomatická kryoglobulinemie (blíže dosud neurčeno) a deficit faktorů komplementu C3 (0,48 g/l, norma 0,–91,8 g/l) a C4 (0,08 g/l, norma 0,1–0,4 g/l). Nebyl prokázán deficit vitamínů nezbytných pro adekvátní hematopoézu (vitamin B₁₂, folát); zjištěna byla zvýšená aktivita erythropoetinu v séru 37,8 U/l. Lipidogram byl kompletně v normě (celkový cholesterol 3,2 mmol/l, triglyceridy 0,93 mmol/l, LDL-cholesterol 1,2 mmol/l, HDL-cholesterol 1,5 mmol/l); glykosylovaný hemoglobin vyšetřen nebyl. Cíleně bylo provedeno kontrolní flowcytometrické vyšetření k vyloučení klonu paroxysmální noční hemoglobinurie s negativním výsledkem. Flowcytometrie periferní krve rovněž neprokázala případnou klonální populaci lym-

focytů. Navzdory absenci známek chronického postižení jater recentním sonografickým vyšetřením bylo na základě zjištěných abnormalit doplněno vyšetření jater magnetickou rezonancí s nálezem nepravidelně konturovaných jater s poklesem signálu vlivem podílu tuku se známkami portální hypertenze s varikozitami ve stěně kardie žaludku a se splenomegalií (17,5 × 7,5 cm); navíc byly popsány četné lymfatické uzliny v povodí v. portae velikosti až 12 mm, v retroperitoneu lymfadenopatie zjištěna nebyla, zobrazení žlučových bylo fyziologické. Doplněné fibroelastografické vyšetření prokázalo obraz hepatopatie charakteru fibrózy/cirhózy s neostrými konturami jater a s hrubozrnným parenchymem, bez možnosti přesného elastografického vyhodnocení. Invasivní vyšetření (kontrolní vyšetření kostní dřeně, biopsie jater) nebyla v této fázi provedena pro výrazná rizika krvácivých komplikací. Pacientka byla předána do další specializované a komplexní hepatologické péče.

Diskuse

Předkládaná kazuistika v sobě zahrnuje více prolínajících se složitých souvislostí. Prakticky prvním hematologickým příznakem byla klinicky nevýznamná pancytopenie poprvé zjištěná v listopadu roku 2009. Podobné

Tab. 1. Vývoj hlavních laboratorních parametrů v čase

	25. 11. 2009	14. 11. 2011	26. 6. 2013	4. 4. 2014	18. 12. 2015	20. 7. 2016	1. 12. 2017	1. 11. 2018	30. 1. 2019
leukocyty (× 10 ⁹ /l)	3,09	4,88	4,32	3,84	3,55	2,77	2,43	3,32	2,33
retikulyocyty (%)		0,98		1,3					2,49
erytrocyty (× 10 ¹² /l)	3,93	3,96	3,92	4,17	4,2	4,63	3,72	4,11	3,53
Hb (g/l)	114	111	115	124	129	131	118	133	112
MCV (fl)	83,5	82,6	84,4	85,1	89,5	83,6	92,4	91,2	96,7
trombocyty (× 10 ⁹ /l)	134	85	74	61	43,6	49	26,5	32	28,2
neutrofily (× 10 ⁹ /l)	0,95		1,73	1,51	1,71	1,3	1,16	1,51	1,25
lymfocyty (× 10 ⁹ /l)	1,78		2,15	2,01	1,54	1,26	1,0	1,5	0,86
PT-R	1,1		1,21	1,26		1,23			1,39
aPTT-R	1,34		1,27	1,31		1,71			1,62
fibrinogen (g/l)	3,2		2,5	2,4		2,96			2,54
bilirubin (mg/l)	17,0	9,9	8,8	14,1	15,0	21,6	22,7	35,1	
ALT (μkat/l)	1,78	0,47	0,38	0,37	0,33	0,31	0,19	0,32	
AST (μkat/l)	2,85	0,93	0,81	0,7	0,71	0,92	0,77	1,24	
GGT (μkat/l)		1,36		1,11	1,27	1,27	0,75	0,5	
CHE (μkat/l)		3,19							
ALP (μkat/l)		2,3		1,24	1,65	1,75	2,22	2,3	
ferritin (μg/l)			146,9		152,9				
transferin (g/l)		2,53	2,03	1,95					
LD (μkat/l)		3,19			3,32	3,78	5,41	5,79	

ALP – alkalická fosfatáza ALT – alaninaminotransferáza aPTT-R – aktivovaný parciální tromboplastinový čas-ratio AST – aspartátaminotransferáza CHE – cholinesteráza GGT – gamaglutamyltransferáza LD – laktátdehydrogenáza MCV – střední objem erytrocytu/Mean Cell Volume PT-R – protrombinový čas-ratio

odchyly však nejsou u pacientů s panhypopituitarizmem – a to i navzdory adekvátní substituční terapii – žádnou výjimkou a v některých případech mohou být dokonce prvním projevem závažné endokrinní dysbalance [1–3]. Vzácně byly též popsány případy postupného selhání kostní dřeně v důsledku fibrotizace v souvislosti s kraniofaryngiome – tzv. fibrodysplasia ossificans progressiva [4]. Ani tuto raritní nozologickou jednotku nebylo možno zpočátku spolehlivě vyloučit: pokročilá fibrotizace kostní dřeně se zpravidla projevuje rozvojem extramedulární hematopoézy vedoucí typicky k hepato/splenomegalii, někdy však i k lymfadenopatii či k postižení jakékoli jiné orgánové soustavy. U pacientů trpících tímto syndromem bývají popisovány anomálie skeletu zápěstních a zánártních kůstek, což se u probandky radiologicky neprokázalo a během rozšiřování spektra jednotlivých patologických nálezů u prezentované pacientky se tato možnost stávala stále méně pravděpodobnou.

Postupně progredující trombocytopenie vedla od roku 2009 k hlubšímu pátrání po možných příčinách, přitom byla poprvé zjištěna splenomegalie, retroperitoneální lymfadenopatie a zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy. Z těchto důvodů bylo cíleně vylučováno lymfoproliferativní onemocnění – histologické a flowcytometrické vyšetření kostní dřeně provedené v roce 2014 nevedlo ke stanovení jasné hematologické diagnózy, avšak nezvyklý nález zmnožení polyklonálních T-lymfocytů stále znamenal reálné riziko klonální selekce a rozvoj indolentního lymfomu. Nicméně ani v této chvíli nebyly klinické projevy charakteristické, neboť lymfomy vycházející z T-lymfocytů mívají zpravidla agresivní průběh se systémovými

projevy a s mediánem přežití několika málo měsíců [5]. Pacientka se navíc k možnosti opakovaného vyšetření kostní dřeně stavěla negativně. Retrospektivně se jako pravděpodobná jeví i snížená syntéza trombopoetinu v hepatocytech jako jeden z etiologických faktorů trombocytopenie.

Pomýšleno bylo i na vzácné a ve svých projevech pleiomorfnní onemocnění – paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH). Mezi hlavní projevy PNH patří různě závažná hemolytická anémie, případně i trombocytopenie a leukocytopenie a různě závažná konzumpční koagulopatie, pravidlem bývá deficit složek komplementu vlivem jejich setrvalé degradace; někdy PNH doprovází i T-lymfoproliferativní onemocnění. Je dobře dokumentována skutečnost, že PNH se nezřídka vyvíjí z aplastické anémie (AA) anebo naopak do AA v průběhu času přechází, onemocnění však může i spontánně vymizet [6–8]. V popsaném případě byl jednou zjištěn zcela minoritní klon PNH na monocytech (0,3 %), což však samo o sobě nebylo dostatečným důvodem k zahájení ev. terapie, a proto nezbylo než i v tomto ohledu zvolit strategii důsledného sledování dalšího vývoje nemoci. Kontrolní flowcytometrické vyšetření periferní krve počátkem roku 2019 – tedy v době již těžké trombocytopenie – neprokázalo ani takto reziduální klon PNH, nebyly přítomny přesvědčivé známky probíhající hemolýzy a nebyla naplněna ani kritéria pro aplastickou anémii.

Během hemolytických epizod bývá typicky významně zvýšen počet schistocytů v periferní krvi, současně bývá výrazně zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy, zvýšená koncentrace volného hemoglobinu a snížená koncentrace haptoglobinu v séru. Mírná forma

Tab. 2. Aktivita/koncentrace jednotlivých bílkovin účastnících se hemostázy (koagulačních faktorů)

		naměřená aktivita/koncentrace	referenční rozmezí
faktory tzv. vnitřní koagulační kaskády	FXII	31 % (↓)	60–140 %
	FXI	33 % (↓)	65–135 %
	FX	35 % (↓)	70–130 %
	FIX	43 % (↓)	50–150 %
	FVIII	82 %	50–150 %
	vWF:Ac	105 %	50–150 %
	vWF:Ag	143 %	50–150 %
faktor tzv. zevní koagulační kaskády	FVII	43 % (↓)	60–130 %
faktory tzv. společné koagulační kaskády	FII	38 % (↓)	50–140 %
	FV	42 % (↓)	60–140 %
	FX	35 % (↓)	70–130 %
fibrinogen		2,54 g/l	2,0–4,0 g/l
fibrin-stabilizující faktor	FXIII	35 % (↓)	60–130 %
antikoagulačně-působící proteiny	protein C	50 % (↓)	60–130 %
	protein S	45 % (↓)	50–140 %
	antitrombin	42 % (↓)	80–120 %

vWF: Ac – aktivita von Willebrandova faktoru vWF: Ag – antigen von Willebrandova faktoru

intravaskulární hemolýzy byla popsána i u pokročilé malnutrice, při níž bývá důsledkem nestability erytrocytární membrány při změněném kvantitativním i kvalitativním zastoupení jednotlivých bílkovinných i lipidových složek. Těžká malnutrice může současně vést k tzv. gelatinózní přestavbě kostní dřene projevující se pancytopenií a extramedulární hematopoézou (při dobře vedené realimentaci mohou být tyto změny i plně reverzibilní) [9]. Zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy vede hematologa vždy v první řadě k pomýšlení na nádorové onemocnění, není však zdaleka specifická a doprovází i chronická onemocnění jater či hemolytická onemocnění. Haptoglobin je bílkovina syntetizovaná hepatocyty – zjištěný deficit tedy může znamenat i primární poruchu na úrovni jaterní buňky. Při hodnocení markerů hemolýzy je třeba vždy vyloučit i případnou preanalytickou chybu ve smyslu dlouhého intervalu mezi odběrem krve a doručením do laboratoře, či nešetrné zacházení se vzorky během transportu. V daném případě není bez zajímavosti, že při chronické hemolýze bývá i deficit proteinu C a proteinu S [10]. Těžkou malnutricí mohou mimo výše uvedených možných poruch hematopoézy doprovázet i výrazné poruchy hemostázy – zpravidla bývá různě těžký deficit koagulačních faktorů, jejichž syntéza je dependentní na vitaminu K (FII, FV, FVII, FIX, FX, protein C, protein S) s následným prodloužením PT-R i aPTT-R, při další progresi malnutrice se odchylky od normy akcentují prakticky na všech úrovních [10]. U popisované pacientky byl nález těžké hypoprealalbuminémie (laboratorní korelát proteino-energetické malnutrice) spíše překvapivý, protože habitem byla pacientka normostenička nevykazující známky jednoznačné sarkopenie. Navíc nebyla zaznamenána prakticky žádná změna PT-R a aPTT-R v odstupu po intravenózní aplikaci 10 mg vitaminu K. V některých případech těžkého deficitu vitaminu K je však k docílení korekce základních koagulačních časů nutná dlouhodobá pravidelná substituční terapie vitaminem K [10]. Pomýšleno bylo i na chronickou formu diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), tato možnost se při komplexním hodnocení veškerých nálezů jevila jako nepravděpodobná. Normální aktivitu von Willebrandova faktoru lze v daném případě vysvětlit jeho syntézou v endotelu cév, naopak fyziologická koncentrace fibrinogenu je v daném terénu spíše překvapivá. Vyšetření C3 a C4 složek komplementu prokázalo jejich deficit – pravděpodobně při chronické konzumpci. Deficit těchto proteinů bývá u PNH, systémového lupus erythematodes, u membranoproliferativní glomerulonefritidy, u osteomyelitidy a u kryoglobulinémie [10]. Pacientka neměla klinické ani další laboratorní projevy systémového lupusu, chronické glomerulonefritidy či osteomyelitidy, proto bylo ještě doplněno screeninové vyšetření kryoglobulinů – s pozitivním výsledkem. Význam tohoto nálezu v tomto případě bude ještě třeba stanovit.

Vzhledem k vietnamským kořenům pacientky bylo nutno pomýšlet i na případnou vrozenou hemoglobi-

nopatii (talasemii), klinicky relevantní forma tohoto onemocnění je však při normálním MCV a MCH prakticky vyloučena [10].

Zvýšená koncentrace erytropoetinu korelovala s chronickou anémií, přesto byla nápadná diskrepance tohoto laboratorního nálezu a normálního (oproti očekávání nikoli zvýšeného) počtu retikulocytů v periferní krvi. Tento fakt nepřímo svědčil pro primární poruchu erytropoézy v kostní dřeni. Laboratorní stanovení erytropoetinu, adrenokortikotropního hormonu, tyreotropinu, některých dalších hormonů hypofýzy, ale i četných koagulačních faktorů může být navíc ovlivněno hypergammaglobulinémií (ať již monoklonální či polyklonální) – v případě erytropoetinu mohou být naměřené koncentrace falešně vyšší. Jiné možné příčiny zvýšené koncentrace erytropoetinu v séru typu nádoru mozečku či von Hippel-Lindauovy choroby byly prakticky vyloučeny [10]. Téměř s jistotou lze v souvislosti s hypergammaglobulinémií vyloučit ovlivnění výsledku měření koncentrace antitrombinu a fibrinogenu. K vyloučení interference se stanovením aktivity protrombinu (FII) byla porovnána hodnota původní a hodnota ve vysoce naředěném vzorku, mezi nimiž nebyl významný rozdíl. Test cirkulujícího antikoagulans na bazi aPTT pro tuto interferenci rovněž nespověděl.

Polyklonální hypergammaglobulinémie se zpravidla vyskytuje u onemocnění s chronicky stimulovaným imunitním systémem: může se jednat o chronické parazitární či protozoární infekce typu malárie, leishmaniózy či schistosomiázy, o autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematodes (SLE), revmatoidní artritida (RA) či Sjögrenův syndrom (SS) anebo o Castlemanovu chorobu, bývá však i u chronických onemocnění jater [10,11]. Výše uvedené nákazy nepřicházely u probandky prakticky v úvahu, protože v životě neopustila středoevropský region. Pro SLE, RA ani SS neměla pacientka klinické projevy, nebyl prokázán ani revmatoidní faktor (bývá typicky přítomen u SS) či protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu. Teoreticky byla zvažována možnost multicentrické Castlemanovy choroby, k definitivnímu potvrzení této diagnózy by bylo třeba histologické vyšetření lymfatické uzliny, což by představovalo neúměrné zatížení a riziko pro pacientku. Proti této možnosti svědčila absence klinických známek systémové imunitní hyperreaktivity [10].

V literatuře se vyskytují údaje o různé pokročilé hepatocelulární insuficienci v důsledku nealkoholického ztukovatění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) u pacientů léčených pro kraniofaryngeom. Jako hlavní etiologický faktor jsou udávány systémová endokrinní dysregulace, deficit somatotropinu a tzv. hypotalamická obezita [12]. Jung provedl retrospektivní studii 75 pacientů operovaných pro kraniofaryngeom v dětství, u 47 % z nich byla vysoká pravděpodobnost přítomnosti NAFLD, jednoznačně diagnostikováno bylo toto onemocnění u 22 jedinců (u 6 z nich během 1. roku od operace). Autoři doporučují pomýšlet na NAFLD v případě zvýšené aktivity aminotransferáz > 40 U/l, což od-

povídá 0,68 $\mu\text{kat/l}$ – tuto hranici překračovala aktivita aspartátaminotransferázy v popsaném případě prakticky setrvale od roku 2009. I po úspěšné transplantaci jater však může NAFLD během několika málo let recidivovat, což je stav zatížený vysokou mortalitou [13]. Současné byly u pacientky zjištěny protilátky antiLKM1 a antiENA, a proto bude ještě nutno cíleně vyloučit i případný podíl autoimunitní hepatitidy na hepatocelulární insuficienci (dle aktuálně platného skóre pro diagnostiku autoimunitní hepatitidy spadá pacientka do kategorie „pravděpodobné autoimunitní hepatitidy“) [14].

Závěr

Etiologie jaterní cirhózy v popsané kazuistice není ještě plně dořešena, může se jednat o kombinaci NAFLD a autoimunitní hepatitidy. Kazuistika však demonstruje, že na chronické jaterní onemocnění je za jistých okolností třeba pomýšlet i v případě pouze hraničně zvýšené aktivity jaterních enzymů a normálního konvenčního sonografického zobrazení jater – v tomto případě byla hlavním vodítkem komplexní porucha hemostázy.

Literatura

- Kim DY, Kim JH, Park YJ et al. Case of complete recovery of pancytopenia after treatment of hypopituitarism. *Ann Hematol* 2004; 83(5): 309–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-003-0800-4>>.
- Holmes GL, Shepherd P, Walker JD. Panhypopituitarism secondary to a macroprolactinoma manifesting with pancytopenia: case report and literature review. *Endocr Pract* 2011; 17(2): e32–e36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP10298.CR>>.
- Lang D, Mead JS, Sykes DB. Hormones and the bone marrow: panhypopituitarism and pancytopenia in a man with a pituitary adenoma. *J Gen Intern Med* 2015; 30(5): 692–696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-3161-x>>.
- Hüning I, Gillissen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Syndromol* 2014; 5(5): 201–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000365770>>.
- Licata MJ, Janakiram M, Tan S et al. Diagnostic challenges of adult T-cell leukemia/lymphoma in North America – a clinical, histological, and immunophenotypic correlation with a workflow proposal. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(5): 1188–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2017.1365862>>.
- Sahin F, Ozkan MC, Mete NG et al. Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Blood Res* 2015; 5(1): 1–9.
- Boyer T, Gardel N, Copin MC et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and T cell large granular lymphocyte (LGL) leukemia – an unusual association: another cause of cytopenia in PNH. *Ann Hematol* 2015; 94(10): 1759–1760. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2439-3>>.
- Čermák J. Aplastická anémie. *Vnitř Lék* 2018; 64(5): 501–507.
- Orlandi E, Boselli P, Covezzi R et al. Reversal of bone marrow hypoplasia in anorexia nervosa: case report. *Int J Eat Disord* 2000; 27(4): 480–482.
- Greer JP, Arber DA, Blader B et al. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, USA 2014. ISBN 978-1451172683.
- Maier KP. *Hepatitis – Hepatitisfolgen*. 6th ed. Hans Huber: Bern 2010. ISBN 978-3456846743
- Alfani R, Vassallo E, De Anseris AG et al. Pediatric fatty liver and obesity: not always just a matter of non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel)* 2018; 5(12): pii: E169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/children5120169>>.
- Jung SY, Lee YJ, Lee HJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 22(3): 189–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.189>>.
- Liberal R, Grant CR, Longhi MS et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4–5): 435–440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.009>>.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.

✉ polak.pavel@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 22. 5. 2019

Přijato po recenzi 9. 9. 2019

Odešel profesor Ivo Dvořák



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s velkou lítostí Vám oznamujeme, že ve čtvrtek 31. října 2019 zemřel těsně před svými 91. narozeninami náš dlouholetý kolega a bývalý přednosta II. interní kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc.

Je neuvěřitelné, že na II. interní klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně pracoval celkem 52 let. Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc., emeritní profesor LF MU, se narodil 13. listopadu 1928 v Jehnicích u Brna. Svou odbornou dráhu začal studiem na Lékařské fakultě tehdejší Univerzity J. E. Purkyně v Brně, v letech 1948–1953. Po tříletém úspěšném působení na anatomickém ústavu pod vedením vynikajícího odborníka a pedagoga prof. Žlábků se rozhodl pro klinický obor a v roce 1956 nastoupil na II. interní kliniku. Na novém pracovišti od počátku plně využil svých zkušeností z teoretického ústavu při řešení hlavně kardiologické problematiky – klinicko-patologické korelace změn koronárního řečiště u nemocných po infarktu myokardu, které podstatně přispěly ke specifikaci a zavedení syndromologické jednotky, tzv. intermediárního koronárního syndromu.

V letech 1963–1967 působil v Tunisu jako primář interního oddělení a krátkodobě i jako ředitel Oblastní nemocnice v Gafse. Tam navázal celoživotní přátelství s několika francouzskými kolegy, kteří si jeho odborných znalostí, jazykových schopností i kamarádského vystupování nespírně cenili a mnohokrát ho poté v Brně navštívili.

Po návratu do vlasti začal budovat na II. interní klinice Laboratoř preventivní kardiologie, jedno z prvních pracovišť podobného typu u nás. Po boku prof. Dvořáka zde pracovali další dva vynikající, funkční kardiologii se věnující odborníci, prof. Štejfka a prof. Bravený. Mezi priority patřilo zavedení zátěžové polygrafie s analýzou systolických časových intervalů v hodnocení funkce levé komory srdeční. Tomuto velmi náročnému vyšetření se tehdy věnovalo jen několik pracovišť v Evropě. Prof. Dvořák se svým týmem počátkem 80. let minulého století začal, na tehdejší dobu velmi odvážně, prosazovat časnou rehabilitaci nemocných po infarktu myokardu na základě telemetrického sledování. Prioritně u nás vypracoval a zavedl izometrický zátěžový test handgripem k odhalení časných stadií hypertenze a ke kontrole její léčby.

Prof. Dvořák byl na svém pracovišti od roku 1972 dlouholetým vedoucím studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ). V průběhu následujících 20 let prošlo klinikou 35 studentů, kteří vesměs získali nejvyšší umístění ve fakultních, celostátních i mezinárodních soutěžích. K dnešnímu dni jsou tři z nich univerzitními profesory,

tři docenty, a řada dalších z nich pak primáři a špičkovými specialisty v interních oborech.

V letech 1991–1996 stál prof. Dvořák v čele II. interní kliniky. Během celého svého působení získal řadu univerzitních i celostátních ocenění za dlouholetou vědeckou i pedagogickou činnost, zejména za velmi úspěšné vedení studentské vědecké a odborné činnosti.

Po ukončení aktivní činnosti jako přednosta kliniky ještě dlouhou dobu působil jako emeritní profesor na svém pracovišti, na němž měl díky nynějšímu vedení kliniky v čele s prof. Součkem vždy vlídné a bezpečné zázemí.

Neméně obdivuhodná je i sportovní činnost prof. Dvořáka, který byl celý život příkladem řeckého ideálu člověka do výrazu „kalokagathia“ (tj. přeneseně „krása duše i těla“). Byl úspěšným hokejovým brankářem a vynikajícím házenkářem. Házenou hrál aktivně na různých úrovních až do svých 55 let, kdy se mu splnil sen hrát v jednom mužstvu se svým synem, který je rovněž lékařem. Za svého působení v Tunisu (při své nesmírně náročné odborné práci a v tamním klimatu vnitrozemí severní Afriky) sestavil a vytrénoval z místních mladíků házenkářské mužstvo, s nímž jako aktivně hrající trenér vyhrál Tuniský pohár. Jeho pomoc tuniskému zdravotnictví i sportovní činnost ocenil osobně i tehdejší prezident Tunisu Burgiba.

Profesora Ivo Dvořáka znají jeho bývalí studenti SVOČ i generace jeho kolegyně a kolegů na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně jako nesmírně pracovitěho lékaře s velkým nadšením pro klinický výzkum. Těmito vlastnostmi uměl „nakazit“ i své vnímavé spolupracovníky. Pod jeho vedením na II. interní klinice vyrostl celý tým schopných mladších vědeckých pracovníků, asistentů a docentů, kteří spolu s prof. Dvořákem úspěšně reprezentovali odbornou úroveň našeho pracoviště. Za jeho působení se II. interní klinika stala důstojným reprezentantem a pokračovatelem brněnské internistické školy založené prof. Vanýskem a prof. Siebrem.

Z osobních vlastností prof. Dvořáka si vedle nezdolného životního elánu, vitality a dobrých organizačních schopností ceníme také jeho až „buldočího“ zánění pro prosazování nových koncepcí, neutuchajícího smyslu pro humor a vysoce kolegiálního a přátelského vztahu ke svým spolupracovníkům.

Jsem přesvědčen, že všichni, kteří jsme pana profesora Dvořáka poznali, měli možnost s ním spolupracovat a přátelit se s ním, budeme vždy na něho vzpomínat s obdivem, úctou a láskou.

Čest jeho památce.

doc. MUDr. Mojmír Blaha, CSc.

✉ mojmir.blaha@fnusa.cz

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

Doručeno do redakce 5. 11. 2019

Primář Jiří Spáčil oslavil 80. narozeniny



Na den 17. října připadlo letos mimořádné a těžko uvěřitelné jubileum – osmdesátiny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc.

Pan primář Spáčil se narodil roku 1939 v Praze do lékařské rodiny. Jeho otec působil dlouhodobě jako obvodní lékař ve čtvrti Modřany a také jeho sestra byla lékařka. Otcův příklad měl nesporně zásadní vliv na volbu jeho profesního zaměření. Po maturitě nastoupil na Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze a v roce 1962 zde promoval. Jeho první pracovní místo po promoci mu bylo úředně přiděleno na tzv. umístěnkou do Okresní nemocnice v Mostě. Zde vystřídal různá pracoviště, ale rozhodující pro jeho další odborné směřování bylo jeho zařazení na interní oddělení vedené primářem J. Ulrichem. U tohoto uznávaného klinika získal základní internistickou erudici a složil pak atestaci v oboru vnitřního lékařství. Na základě výsledku konkurzu byl v roce 1966 přijat na místo sekundárního lékaře v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze – Krči. Přestup na prestižní pracoviště vedené prof. Brodem nasměroval dr. Spáčila ke kardiovaskulární problematice, o kterou měl už během studií zájem a které zůstal věrný po celou dobu své další profesní kariéry. V krčském Ústavu pro choroby oběhu krevního, který se stal po roce 1972 součástí Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), byl zařazen do angiologické skupiny vedené MUDr. Jiřím Linhartem, DrSc., a doc. MUDr. Ivo Přerovským, DrSc. V mimořádném prostředí tohoto pracoviště prohloubil své znalosti kardiologie a angiologie, takže se stal jedním z vedoucích odborníků v této problematice v naší zemi. Kandidátská disertační práce dr. Spáčila, kterou obhájil v roce 1976, byla zaměřena na diagnostiku a léčbu kritické končetinové ischemie.

Další zásadní změna v životě dr. Spáčila se odehrála v roce 1978. Opustil kliniku kardiologie IKEM vedenou tehdy prof. Fabiánem a přešel na III. interní kliniku 1. LF UK a VFN v Praze vedenou tehdy prof. Pacovským a současně se stal krajským odborníkem pro kardiologii. Na proslulé III. interní klinice 1. LF a VFN pak působil po celou další dobu své pracovní činnosti a po roce 1989 až do roku 2001 působil ve vedení tohoto pracoviště jako primář.

Vedle klinické činnosti byl primář Spáčil po celou dobu vysoce aktivní v rámci České lékařské společnosti J. E. Purkyně, především v jejím odvětví, týkajícím se kardiologické a angiologické odbornosti. V jejím rámci se podílel na aktivitách Angiologické sekce a Pracovní skupiny angiologie. Od vzniku České angiologické společnosti

v roce 1993 byl opakovaně zvolen do jejího výboru a až do roku 2012 zastával střídavě funkci vědeckého sekretáře nebo místopředsedy.

Mimořádným způsobem se zasloužil o budování sítě angiologické péče v naší zemi a o výchovu nové generace angiologů. Po založení subkatedry angiologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze v roce 1999 se stal jejím prvním vedoucím a jeho zásluhou vznikla koncepce postgraduálního vzdělávání v angiologii, která se stala od roku 2004 atestačním oborem. Osobně vedl školicí programy zaměřené na diagnostiku a léčbu cévních onemocnění a zpracoval angiologickou problematiku jednak do učebních textů pro studenty lékařských fakult, jednak jako spoluautor několika edicí monografie Vnitřní lékařství, připravených prof. Klenerem, a monografie Farmakoterapie vnitřních nemocí, kterou připravil prof. Marek. Od roku 1996 opakovaně zpracovával a koordinoval přednáškový program pro Angiologická sympozia s postgraduální problematikou organizovaná každoročně Angiologickou společností.

Opomenout nelze ani působení primáře Spáčila v České lékařské komoře, v níž od jejího vzniku až do roku 2018 zastával funkci předsedy oborové komise pro angiologii a současně byl i členem předsednictva ČLK v Praze 2.

Primář Spáčil může celým svým profesním životem sloužit jako příklad toho, že lze úspěšnou vědeckou a klinickou kariéru dělat tak zvané slušně. I když velkou část života prožil v minulém režimu, nenechal se svést k politickému angažování nebo jiným praktikám, vždy vystupoval korektně a čestně a takový zůstává i nyní. V době, kdy oslavuje 30. výročí sametové revoluce, stále pracuje ve své ordinaci, která je nedaleko od lékařské fakulty, na které dlouhá léta působil, a s nepolevujícím úsilím se stále věnuje problémům klinické medicíny. Jeho dosavadní rozsáhlá publikační aktivita se nadále rozšiřuje o další položky. Nevynechává ani příležitost, aby se aktivně účastnil angiologických sjezdů, a jeho přednášky často odkrývají přehlížené klinické problémy nebo se věnují celospolečensky závažným tématům.

Milý Jirko, dovol, abych Ti za všechny bývalé i nynější spolupracovníky k letošnímu jubileu pogratuloval a popřál, aby všechno dobré, co Tě v životě potkalo, pokračovalo v plné míře i v dalších letech a všechna negativa, aby se Ti vyhýbala.

Karel Roztočil

MUDr. Karel Roztočil

✉ karo@ikem.cz

Angiologické pracoviště Kliniky kardiologie IKEM, Praha

Doručeno do redakce 4. 11. 2019

Profesor Jan Petrášek slaví devadesáté narozeniny



Jeden z posledních opravdu velkých internistů, ale také specializací endokrinolog a kardiolog, se 8. září 2019 dožil ve skvělé formě devadesátin

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., se narodil v Novém Vrátu neda-leko Českých Budějovic v roce 1929. V roce 1953 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po 3 letech práce

v nemocnici v Českém Krumlově nastoupil na III. interní kliniku Fakultní nemocnice v Praze 2, na které prošel pozicemi sekundárního lékaře, odborného asistenta a docenta. Po získání vědecké hodnosti doktora věd byl v roce 1983 jmenován profesorem vnitřního lékařství. Na 1. lékařské fakultě a ve Všeobecné fakultní nemocnici pracuje dosud a prožil zde tedy 53 let (!) velmi plodného profesionálního života. Již jako medik na III. interní klinice pracoval, poprvé přednášel ve Spolku lékařů českých a své první časopisecké sdělení publikoval v Časopisu lékařů českých. Prvních 15 let práce se v léčebné preventivní péči i ve vědecké práci věnoval problematice sympatoadrenálního systému a hormonálně podmíněné hypertenzi. Zaměřil se především na hormony dřeně nadledvin. Výsledky laboratorních vyšetření, která provedl u přibližně 10 000 nemocných s hypertenzí, byly pak podkladem pro vědecký růst a vznik monografie „Feochromocytom“, která vyšla v roce 1976 a byla v té době druhou evropskou monografií o této problematice.

Druhou problematikou, která dominovala v další práci profesora Petráška, byl rozvoj diferencované péče, jmenovitě koronárních jednotek a intenzivní péče. Ve Fakultní nemocnici se mu podařilo prosadit vybudování jednotky intenzivní péče, která byla teprve třetí v Československu. Postupně vyškolicl tým lékařů i sester, vznikla kardiologická skupina kliniky a na tomto pracovišti pak vedl nově vzniklou echokardiografickou laboratoř, také jednu z prvních v republice. Spolu s Jaromírem Hradcem napsali v roce 1980 skriptu „Echokardiografie“, která v tom roce obdržela i cenu rektora Univerzity Karlovy. Stál také u rozvoje katetrizačních metod na klinice, svojí aktivitou umožnil realizaci první endomyokardiální biopsie v Československu (Aschermann, 1976).

Publikační činnost pana profesora je úctyhodná, stručně uvedeno to jsou 3 monografie, 60 kapitol v monografiích, 7 skript, 154 původních prací v časopisech, mnoho

prací bylo oceněno rektorem Univerzity Karlovy, děkanem 1. LF UK a řadou odborných společností. Je čestným členem České kardiologické společnosti a držitelem řady pamětních medailí, včetně medaile profesora Libenského. V oblasti redakční práce je známo, že pan profesor byl vedoucím redaktorem Časopisu lékařů českých (1985–2001), později pak pracoval v nakladatelství Grada Publishing a v nakladatelství Galén, celkem recenzoval více než 50 monografií, dodnes píše recenze do Časopisu Cor et Vasa. Osobně si dovoluji poznámku – bez práce profesora Petráška by velká kniha Kardiologie (Galén, 2004) nedosáhla kvality, která jí byla přiznávána. Díky, pane profesore!

Jistě by se o profesionálním životě profesora Petráška daly sepsat dlouhé texty. Je však nutné také připomenout, že ho životem provázela milovaná paní Drahuška. Jeho syn Ing. Vít Petrášek se nevěnoval medicíně, ale oboru technickému. Pan profesor má i milovaná vnoučata Jana a Annu – oba mu dělají radost svým úspěšným studiem. Nesmírně rád má Třeboň a okolí, vrací se tam dodnes pravidelně a nikdy nezapomene poslat tradiční pozdrav – pohlednici.

Pro nás, dříve mladší generaci lékařů, které profesor Jan Petrášek na III. interní klinice vychovával, zůstane vždy jako přísný učitel, s obrovsky širokými znalostmi, přicházející na vizitu pečlivě připraven a nekompromisně kritický při neznalosti toho, co se přece musí umět. Výhodou bylo, že nás při tom hodně naučil a řada z jeho žáků si to pak nesla celým profesionálním životem. Takže, pane profesore, velký dík! Ať jste zdrav a ještě s Vámi užijeme další chvíle poučení a radosti z toho, že jste s námi!

Michael Aschermann, Jaromír Hradec

prof. MUDr. Michal Aschermann, DrSc.

✉ aschermann@seznam.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

prof. MUDr. Jaromír Hradec, DrSc.

✉ jaromir.hradec@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 9. 9. 2019

Nedostatek vitaminu D a jeho zdravotní dopady

Pavel Horák

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

Souhrn

Vitamin D₃ cholecalciferol je produkovaný z cholesterolových prekurzorů v kůži vlivem ultrafialového záření. Jeho následná hydroxylace v játrech a v ledvinách vede k vytvoření jeho nejaktivnějšího metabolitu kalcitriolu, který hraje jednu z klíčových rolí v řízení kalcium-fosfátového metabolismu. Má však také schopnost regulovat funkci řady buněk a tkání, které exprimují receptor pro vitamin D. Nejrozšířenější metodou k hodnocení statutu vitaminu D v organismu je měření sérových hladin jeho metabolitu 25-hydroxyvitaminu D – 25(OH)D. Optimální hodnoty se pohybují mezi 75–125 nmol/l. Jeho deficit je v lidské populaci celosvětově velmi rozšířen a má významný dopad na prevalenci metabolických chorob skeletu. Jeho nedostatek může podporovat vznik dysfunkce řady dalších tělesných systémů. Zajištění optimálních hladin vitaminu D v populaci představuje úkol nejen pro zdravotnictví, ale především pro státní správu.

Klíčová slova: kalciferol – kostní choroby – metabolismus vápníku – nedostatek – pleiotropní efekt

Vitamin D deficiency and its health effects

Summary

Vitamin D₃ cholecalciferol is produced from its cholesterol precursors in the skin under the influence of ultraviolet calc. Its subsequent hydroxylation in the liver and kidneys leads to the formation of its most active metabolite calcitriol, which plays one of the key roles in the management of calcium phosphate metabolism. However, it also has the ability to regulate the function of a number of cells and tissues that express the vitamin D receptor. The most widespread method to evaluate the status of vitamin D in the body is to measure serum levels of its metabolite 25 hydroxyvitamin D – 25 (OH) D. Optimal values range between 75–125 nmol / l. Its deficit is widespread in the human population worldwide and has a significant impact on the prevalence of metabolic bone diseases. Its deficiency may support the dysfunction of many other body systems. Ensuring optimal levels of vitamin D in the population is a challenge not only for health care and especially for government administration.

Key words: bone diseases – calciferol – calcium metabolism deficiency – pleiotropic effect

Fyziologie a význam vitaminu D

Steroidní prekurzory kalcitriolu se historicky označují jako vitaminy D, kalciferoly, i když dle současných názorů se v případě kalcitriolu jedná spíše o endokrinní molekulu (hormon) produkovaný ledvinou. Kalciferoly jsou v tuku rozpustné látky vyskytující se v potravě zpravidla jen ve velmi nízké koncentraci. Mezi nejrozšířenější kalciferoly patří cholecalciferol (D₃), který se tvoří z cholesterolových prekurzorů účinkem ultrafialového záření v kůži savců, a fylogeneticky starší a biologicky méně aktivní ergokalciferol (D₂) nacházející se v rostlinách. Dle současných názorů se doporučuje terapeutické podávání pouze vitaminu D₃. Vitamin D je v přirozené formě inertní, je aktivován hydroxylací v játrech na kalcidiol – 25(OH)D₃ – a následně v ledvinách na kalcitriol – 1,25(OH)₂D₃. Kalcitriol má ze všech více než 50 metabolitů vitaminu D největší biologickou aktivitu. Jeho fyziologický efekt je zprostředkován recep-

torem pro vitamin D (VDR). Metabolismus vitaminu D je striktně regulován parathormonem, samotným kalciferolem, sérovou koncentrací vápníku a fosforu a dalšími hormony, jako je růstový hormon, prolaktin či FGF23. Po transmembránovém přechodu komplex VDR a kalcitriolu aktivuje genovou sekvenci VDRE (vitamin D responsive element) nacházející se v promotorové oblasti vitamin D dependentních genů kódujících například vápník transportující proteiny či proteiny kostní matrix [1,2]. Tento mechanismus aktivace genové transkripce stojí za celým komplexem metabolických dějů směřujících k udržení homeostázy vápníku a fosforu v těle, k mineralizaci kostí, svalové a nervové činnosti a podílí se také na řadě dalších buněčných dějů. Samotný kalcitriol stimuluje střevní absorpci vápníku a fosforu z potravy a ovlivňuje aktivitu osteoklastů a osteoblastů v rámci kostní remodelace. Při poklesu hladiny ionizovaného vápníku v séru zvýšená produkce parathor-

monu stimuluje renální 1α -hydroxylázu k produkci kalcitriolu, který navýší střevní, kostní a ledvinový transport vápníku a normalizuje jeho sérové hladiny. Další sekrece parathormonu je negativně zpětnou vazbou ovlivněna nejen hladinou vápníku, ale také přímo hladinou kalcitriolu. Pro dostatečnou produkci kalcitriolu je nutný dostatek jeho prekursoru $25(\text{OH})\text{D}_3$. K této ústřední roli v řízení kalcium-fosfátového metabolismu přistupuje rovněž schopnost kalcitriolu regulovat funkci řady buněk a tkání, neboť většina normálních i nádorových buněk exprimuje alespoň v některé fázi své existence VDR receptor. Kalcitriol reguluje buněčnou diferenciaci a proliferaci a sekreci hormonů. Je potentním inhibíto-rem buněčného růstu, stimulatorem sekrece inzulinu či inhibíto-rem produkce reninu. Nádorové buňky exprimující VDR snižují svou růstovou aktivitu při expozici kalcitriolu. Zájem si zasluhuje také objev VDR receptorů v buňkách imunitního systému svědčící pro jeho imunomodulační efekt. Agonisté VDR inhibují diferenciaci dendritických buněk, proinflatorních T-lymfocytů, jako jsou Th1 a Th17 a podporují Th2 buněčnou odpověď stejně jako diferenciaci regulačních T-buněk a NK-buněk [3]. Těmito mechanismy může vitamin D potlačovat experimentální projevy autoimunity.

Statut vitamínu D v organismu a laboratorní definice jeho nedostatku

Nejrozšířenější metodou k hodnocení nedostatku vitamínu D v organismu je měření sérových hladin jeho nejstabilnějšího metabolitu 25-hydroxyvitamínu D – $25(\text{OH})\text{D}$ [4]. Stanovení hranice optimální hladiny vitamínu D je však stále předmětem diskusí. Většina pramenů považuje za optimální hladiny 75–125 nmol/l [5], byť některá doporučení hovoří o bezpečných hladinách až do 250 nmol/l. Hladiny vitamínu D pak lze kategorizovat jako:

těžký deficit	
(vysoké riziko osteomalacie)	< 12,5 nmol/l
deficit	< 25 nmol/l
insuficience	< 50 nmol/l
dostatečná hladina	< 75 nmol/l
optimální hladina	75–125 nmol/l

Prevalence nedostatku vitamínu D v populaci

Již počátkem 20. století bylo zjištěno, že těžký deficit vitamínu D je nejčastější příčinou dětské křivice a osteomalacie dospělých, která v té době byla velmi častým medicínským problémem. Ve vyspělých zemích se podařilo výskyt křivice způsobené nedostatkem vitamínu D výrazně snížit, přibývá však případů tohoto onemocnění mezi kojenými dětmi asijského či afrického původu, protože u těchto etnických skupin jsou hladiny vitamínu D v mateřském mléku z dlouhodobějšího pohledu nedostatečné k udržení jeho normální hladiny u kojenců. Ukazuje se však, že i mírnější stupeň nedostatku vitamínu D má velmi rozsáhlé důsledky a výsledky řady epidemiologických studií hodnotících sérové koncentrace $25(\text{OH})\text{D}_3$ dokazují, že nedostatek vitamínu D je běžným problé-

mem celosvětově. Deficit vitamínu D s obrazem senilní hyperparatyreózy se zvýšeným kostním obrátem byl prokázán u starších žen žijících doma zejména během zimního období [6], ale také v mladších populacích [7]. Observační studie u 1 536 postmenopauzálních žen ze Severní Ameriky z 61 center, které dostávaly antiresorpční či anabolické léky pro léčbu či prevenci osteoporózy, prokázala u 52 % těchto žen sérovou koncentraci $25(\text{OH})\text{D}_3$ < 30 ng/ml (75 nmol/l), což je prahová hodnota optimálních hodnot [8]. O všeobecně neuspokojivé situaci ohledně statusu vitamínu D vypovídá například také kanadská národní studie, která prokazuje nízké hladiny vitamínu D zejména mezi obézními a nebělochy v zimním a jarním období [9]. Deficit vitamínu D je rovněž velmi častý v naší geografické oblasti, což sumarizuje publikace Pludowského et al [10]. V České republice je situace poměrně málo zmapovaná. Dle průřezové studie se novorozenci v ČR zejména v jarních měsících rodí s nedostatečnou hladinou vitamínu D [11]. Dle výzkumu Státního zdravotního ústavu ČR u 419 dětí ve věku 5–9 let byl deficit vitamínu D (< 25 nmol/l) přítomen u 3 % dětí, insuficience (25–50 nmol/l) u 24 % a suboptimální hladiny (50–75 nmol/l) u 40 % dětí s významným vlivem roční doby měření s nejnižšími průměrnými hodnotami zjištěnými na jaře [12]. Z tohoto pohledu je až alarmující zjištění, že dietní příjem vitamínu D nedosahuje doporučených dietních hodnot u více než 95 % české populace [13].

Deficit vitamínu D je však přítomný v celé evropské populaci, 13 % z 55 844 zařazených osob v rozsáhlém evropském výzkumu vykazovalo hodnoty $25(\text{OH})\text{D}_3$ < 30 nmol/l, a to bez ohledu na věk, etnické pozadí či zeměpisnou šířku [14]. Nedostatek vitamínu D se nevyhýbá ani slunné Africe, v súdánské studii z Chartúmu postihoval deficit vitamínu D 82,6 % vyšetřené ženské populace [15].

Mez hlavních příčin nedostatku vitamínu D patří jeho nízká tvorba, akcelerované ztráty a porucha hydroxylace v obou hydroxylačních pozicích, případně kombinace těchto vlivů [16].

Nedostatek vitamínu D a metabolická onemocnění skeletu

Velmi těžký deficit vitamínu D vede k poruše mineralizace kostí a manifestuje se jako **křivice** u dětí či **osteomalacie** u dospělých. Osteomalacie způsobuje značné kostní i svalové bolesti a slabost, laboratorně je charakterizovaná nízkými hladinami vápníku, zvýšenou aktivitou kostní alkalické fosfatázy a sníženým vylučováním vápníku močí, sekundární hyperparatyreózou, histologickými změnami kosti (zvětšení osteoidních povrchů kostí), přítomností pseudofraktur (Looserovy zóny) a zvýšeným rizikem pádu.

Osteoporóza je multifaktoriální a nejčastější metabolické onemocnění kostí charakterizované sníženou pevností kostí a zvýšeným rizikem zlomeniny. Role vitamínu D v rozvoji osteoporózy byla dlouhou dobu podceňována. Teprve v posledních dekádách 20. století se objevila řada prací, které prokázaly velmi častou pří-

tomnost lehkého až středního nedostatku vitamínu D narůstající s věkem populace, a to v různých etnických skupinách a v různých zeměpisných šířkách a ukázala na jeho zásadní roli v rozvoji osteoporózy [6,17–19].

Pleiotropní efekt vitamínu D

Bylo by chybou omezit význam vitamínu D pouze na jeho účinek na kostní tkáň a metabolismus vápníku. Vitamin D hraje významnou roli rovněž v metabolismu svalové a tukové tkáně či endotelu, ve správné funkci imunitního systému a v obraně organismu proti nádorovým chorobám i infekcím [20]. Jeho nedostatek je spojený se sarkopenií, s poruchou svalové síly a koordinace a s větším rizikem pádu a koreluje s jednoduchými funkčními testy pohybového ústrojí [21]. Řada epidemiologických studií poukázala na asociaci nízkých hladin vitamínu D a rizika rozvoje ischemické choroby srdeční, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu i kardiovaskulární mortality [22, 23]. Je studován pozitivní vliv vitamínu D na zpomalení makulární degenerace sítnice či diabetické retinopatie [24]. Nízké hladiny vitamínu D jsou spojeny také s vyšším rizikem rozvoje autoimunitních chorob včetně revmatoidní artritidy, systémového lupusu či systémového lupu [25,26].

Dávkování vitamínu D a riziko vedlejších účinků

Obsah vitamínu D₃ v komerčních preparátech se udává v mezinárodních jednotkách. Mezinárodní jednotka vitamínu D (IU) představuje 0,025 µg krystalického vitamínu D₃. Doporučené denní dávky vitamínu D se liší dle věku nemocných a přítomnosti komorbidit. U nemocných ve zvýšeném riziku zlomenin se na suplementaci vitamínu D shoduje naprostá většina doporučení včetně doporučení české Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu [27]. Cílovou koncentrací vitamínu 25(OH)D₃ je jeho dolní fyziologická hranice 75 nmol/l. Ve většině případů postačuje k dosažení optimálních hladin substituce 800–2 000 IU denně, vyšší příjem vitamínu D k optimalizaci jeho sérové koncentrace vyžadují jedinci s těžkou osteoporózou, malabsorpcí, obézní, pacienti s cystickou fibrózou, výrazně omezenou expozicí slunečnímu záření či neevropská etnika (Blízký východ, jižní Asie, Afrika) [10,28–30]. Potřebná individuální dávka vitamínu D se často značně liší. U nemocných s chronickými chorobami jater či ledvin je potřeba podávat aktivní metabolity. Zvolenou dávku vitamínu D je možno podávat denně či v krátkodobých, zpravidla týdenních intervalech. V současnosti se nedoporučuje podávat jednorázově vysoké dávky vitamínu D v ročních intervalech s výjimkou potřeby vysoké nasycovací dávky (50 000–100 000 IU) u nemocných s velmi nízkými hodnotami 25(OH)D₃ s následnou klasickou pravidelnou substitucí [27].

Léčba vitaminem D je všeobecně dobře tolerovaná, terapeutické okno je široké. Při použití přirozeného vitamínu D je předávkování velmi málo pravděpodobné.

Vitamin D může být u dospělých toxický, je-li podáván denně v dávce > 10 000 IU po dobu několika týdnů, během nichž dochází k jeho akumulaci v organismu a jsou dosaženy sérové koncentrace kolem 500 nmol/l. Klinicky se předávkování projevuje nechutenstvím, nauzeou, únavou, bolestí hlavy, polydipsií, polyurií, průjmy, pocením a paresteziemi. V laboratoři je přítomna hyperkalcemie, hypernatremie a zvýšené odpady vápníku a fosforu močí. Mohou se vyskytnout kalcifikace měkkých tkání, ledvinných tubulů a stěny cévní [31].

Závěr

Nedostatek vitamínu D je v populaci velmi častý a normalizace jeho statutu je někdy obtížná. V léčbě a prevenci vzniku metabolických chorob skeletu nelze jeho zcela zásadní roli opomenout. Je však třeba mít na mysli i jeho pozitivní extraskeletální a pleiotropní efekt na řadu cílových tkání, který se při jeho dlouhodobém nedostatku vytrácí. Potvrzení jeho široce rozšířeného nedostatku v populaci včetně české by mělo povzbudit státní orgány a organizace nejen k široké podpoře osvěty a vzdělávání na tomto poli, ale také k přímé intervenci a zavedení nových regulačních opatření zejména v oblasti obohacování vybraných potravin vitaminem D, jak se to děje v zemích severní Ameriky. Úspěšným příkladem z naší vlastní historie může být významný vliv jodizace soli na eradikaci endemického kretenizmu a endemické strumy.

Podpora: Grant IGA-LF-2019_006 a MZ ČR-RVO (FNOL-0098892)

Literatura

1. Haussler MR. Vitamin D receptors: nature and function. *Ann Revs Nutr* 1986; 6: 527–562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.06.070186.002523>>.
2. Pavek P, Pospechova K, Svecova L et al. Intestinal cell-specific vitamin D receptor (VDR)-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 gene. *Biochem Pharmacol* 2010; 79(2): 277–287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2009.08.017>>.
3. Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(8): 404–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0855>>.
4. Hart GR. Overview of vitamin D measurement and methodologies. *Immunodiagnostic systems* 2005; 2: 1–9.
5. Pludowski P, Holick MF, Grant WB et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 125–135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>>.
6. Vieth R, Cole DE, Hawker GA et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(12): 1091–1097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601275>>.
7. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young finnish men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89(1): 76–80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030817>>.
8. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215–3224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2364>>.
9. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral

- correlates. *Osteoporosis Int* 2011; 22(5): 1389–1399. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1362-7>>.
10. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP et al. Vitamin D status in central Europe. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:589587. doi: Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/589587>>.
 11. Dort J, Bayer M, Dortová E et al. Vitamin D and other parameters of calcium and phosphate metabolism in healthy term newborns after birth. *Osteol Bull* 2007; 12(2): 70–73.
 12. Sochorová L, Hanzlíková L, Černá M et al. Assessment of vitamin D status in Czech children. *Cent Eur J Public Health* 2018; 26(4): 260–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a5386>>.
 13. Bischofova S, Dofkova M, Blahova J et al. Dietary Intake of Vitamin D in the Czech Population: A Comparison with Dietary Reference Values, Main Food Sources Identified by a Total Diet Study. *Nutrients* 2018; 10(10): pii: E1452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu10101452>>.
 14. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103(4): 1033–1044. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>>.
 15. Husain NE, Badie Suliman AA, Abdelrahman I et al. Vitamin D level and its determinants among Sudanese Women: Does it matter in a sunshine African Country? *J Family Med Prim Care* 2019; 8(7): 2389–2394. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_247_19>.
 16. Geusens P, van Brusel MS, Lems WF. Osteoporosis and fracture risk: pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and diagnosis. In: Bijlsma JW (ed). *Eular compendium on rheumatic diseases*. BMJ Publishing: London 2009: 523–538. ISBN 978–1905545353.
 17. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93(1): 69–77. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90682-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90682-2)>.
 18. Krexner E, Resch H, Pietschmann P et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996; 5: 13–18.
 19. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1996; 38(1): 19–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/geronj/38.1.19>>.
 20. Cantorna MT, Mahon BD. D hormone and immune system. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 11–20.
 21. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PAF et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging (Milano)* 2000; 12(6): 455–460.
 22. Judd S, Tangpricha V. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Am J Med Sci* 2009; 338(1): 40–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181aee91>>.
 23. Kheiri B, Abdalla A, Osman M et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertension* 2018; 24: 9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4>>.
 24. Skowron K, Pawlicka I, Gil K. The role of vitamin D in the pathogenesis of ocular diseases. *Folia Med Cracov* 2018; 58(2): 103–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.24425/fmc.2018.124662>>.
 25. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP et al. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential *Front Immunol* 2016; 7: 697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>>.
 26. Konduru M, Sastry KS, Fatima A et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31(2): 74–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000485132>>.
 27. Rosa J, Šenk F, Palička V et al. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteol Bull* 2015; 20(4): 150–168.
 28. Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocr Metab* 2013; 98(8): E1283–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1195>>.
 29. 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>>.
 30. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-Risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteopos Int* 2010; 21(7): 1121–1132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1119-3>>.
 31. Kalvachová B. Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu. *Osteol Bull* 2007; 12(2): 62–67.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

✉ Pavel.Horak@fnol.cz

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

www.lf.upol.cz

Doručeno do redakce 25. 10. 2019

Mýty a fakty o liečbe artériovej hypertenzie: naozaj vieme o artériovej hypertenzii všetko?

Anna Vachulová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Klinika kardiológie a angiológie, oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Artériová hypertenzia patrí medzi najčastejšie podceňované ochorenia. Zároveň sú s ňou spájané rôzne mýty. Preťaženie množstvom dostupných klinických údajov a ich nesprávna analýza spôsobuje vytvorenie mylných predstáv, čo vedie k nesprávnemu výkladu skutočných dát a k pochybným riešeniam problémov. Uvedené mylné predstavy vedú k nedostatočnej kontrole hodnôt krvného tlaku. Prejdime si niekoľko bežných mýtov v našom článku, takže na základe faktov si môžete urobiť racionálne rozhodnutia v liečbe artériovej hypertenzie.

Kľúčové slová: amlodipín – artériová hypertenzia – fixné kombinácie – indapamid – perindopril arginín

The myths and facts about arterial hypertension: do we really know everything about arterial hypertension?

Summary

Arterial hypertension is one of the most commonly underestimated diseases. At the same time various myths are frequently associated with this illness. Likewise, the overload of available clinical data causes misconceptions, which then lead to the misinterpretation of real and also doubtful issues. Unfortunately, these misconceptions result in insufficient blood pressure control. Let's sort through some common myths in our article, so you can make health decisions in the management of hypertension based on the facts.

Keywords: amlodipine – arterial hypertension – fixed dose combination treatment – indapamide – perindopril arginine

Úvod

Artériová hypertenzia je celosvetovo naďalej hlavnou príčinou úmrtí. Štatistika dôsledkov najmä neliečenej a nedostatočne liečenej artériovej hypertenzie je alarmujúca. A pritom s artériovou hypertenziou sa stretávajú počas svojej každodennej praxe nielen internisti, kardiológovia, ale takmer všetci lekári. Artériová hypertenzia je v našej populácii najčastejšou príčinou srdcového zlyhávania, cievnej mozgovej príhody, koronárnej choroby srdca, fibrilácie predsiení, zlyhania obličiek. Vyčíslené dôsledky dopadu neliečenej artériovej hypertenzie sú zarážajúce. Kardiovaskulárne ochorenia sú zodpovedné za približne 17 miliónov úmrtí ročne, čo je takmer jedna tretina z celkovej úmrtnosti. Z uvedených úmrtí sú komplikácie spojené s hypertenziou zodpovedné za 9,4 miliónov úmrtí ročne. Hypertenzia je zodpovedná za 45 % úmrtí ako následok kardiovaskulárneho ochorenia a 51 % úmrtí ako následok cievnej mozgovej príhody [1]. Ako príčiny nedostatočnej kontroly hodnôt tlaku krvi (TK) boli identifikované 3 najčastejšie dôvody [2]: inercia zo strany lekára, dlhodobá nonadherencia k liečbe a po-

treba viacerých antihypertenzív na dosiahnutie cieľových hodnôt TK.

Od roku 2013, kedy boli zverejnené predposledné odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie [3], došlo k zverejneniu rekordného množstva odporúčaní rôznych národných spoločností pre artériovú hypertenziu [31–35]. Všetky uvedené odporúčania predkladajú rôzne stratégie na manažment pacientov s artériovou hypertenziou. Odporúčania sa líšia jednak v definícii artériovej hypertenzie a tiež sa líšia v rôznych terapeutických stratégiách a stratifikácii pacientov. Rôznorodosť odporúčaní by na jednej strane mohla rešpektovať špecifiká jednotlivých populácií pacientov, no na druhej strane prináša veľký prísun rôznorodých odporúčaní pre klinikov v praxi. Po 5 rokoch, v roku 2018, boli publikované nové odporúčania Európskej hypertenziologickej a kardiologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie [4]. Jeden z hlavných tvorcov odporúčaní, profesor Giuseppe Mancia, ich stručne okomentoval:

„2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment hypertenzie uvádzajú ako optimálne liečiť hypertenziu. Medikamentózna liečba sa rozširuje o ďalšie skupiny pacientov. Taktiež cieľové hodnoty tlaku krvi sú nižšie. Navyše, kombinovaná antihypertenzívna liečba je považovaná za najefektívnejšiu liečebnú stratégiu u väčšiny pacientov“.

Faktom je, že diagnóza artériovej hypertenzie má byť stanovená včasne a liečba artériovej hypertenzie je doživotná. Cieľom liečby pacienta s artériovou hypertenziou má byť zníženie morbidít a mortality pacientov s artériovou hypertenziou [3]. V liečbe artériovej hypertenzie máme k dispozícii širokú medicínu dôkazov. Napriek tomu, doposiaľ pretrvávajú rôzne mýty.

Mýtus 1: Môžeme čakať s liečbou hypertenzie? Ved' aj tak je doživotná!

Artériová hypertenzia je hlavnou a liečiteľnou príčinou kardiovaskulárnej morbidít a mortality [4]. V súčasnosti máme k dispozícii dve veľmi dobre osvedčené a medicínou dôkaz potvrdené stratégie na zníženie hodnôt TK: úpravu životného štýlu a medikamentóznú liečbu. Intervenčná liečba artériovej hypertenzie vyzerá perspektívne, avšak stále nie je uznaná za efektívnu a rutinnú liečbu artériovej hypertenzie. Medikamentózna liečba artériovej hypertenzie má veľmi kvalitnú medicínu dôkazov potvrdenú v mnohých randomizovaných klinických štúdiách. Metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií potvrdili, že zníženie hodnôt systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg je spojené s významnou redukciou veľkých KV príhod o 20 %, celkovej mortality o 10–15 %, mozgovej príhody o 35 %, koronárnych príhod o 20 % a srdcového zlyhávania o 40 % [5]. Máme k dispozícii i dáta, ktoré ukazujú, že zvýšenie hodnôt TK je pre pacienta nebezpečné: každý vzostup TK o 20/10 mm Hg zvyšuje riziko KV mortality 2-násobne [6].

2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie sa snažili priniesť zlepšenie v manažmente pacientov s hypertenziou: jednak zo strany lekára ovplyvniť terapeutickú inerciu (neodkladať iniciovanie antihypertenzívnej liečby/zmenu liečby/úpravu dávkovania) a tiež zo strany pacienta: zlepšenie adherencie k liečbe preferenciou liečby fixnými kombináciami. Rutinná liečba hypertenzie zahŕňa samozrejme v prvom kroku zmenu životného štýlu, ktorá je trvalou súčasťou i pri medikamentóznej liečbe. Kľúčovými v manažmente pacienta s hypertenziou sú prahové hodnoty TK pre začatie a načasovanie medikamentóznej liečby hypertenzie. Prahové hodnoty TK závisia od veku pacienta a od jeho rizikového profilu (nízke, stredné, vysoké kardiovaskulárne riziko). Novinkou v odporúčaniach je i časový interval (3 mesiace), v ktorom sa má docieľiť kontrola hodnôt tlaku krvi. Zavedenie prahových hodnôt TK uľahčí rozhodovanie lekárov o iniciácii antihypertenzívnej liečby aj u pacientov s artériovou hypertenziou 1. stupňa (TK 140–159/90–99 mm Hg) a tiež u veľmi vysoko rizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a s vyšším normálnym TK (130–139/85–89 mm Hg), najmä ak majú koronárnu chorobu

srdca (KCHS). Doterajšie odporúčania viacerých odborných spoločností pre manažment artériovej hypertenzie (NICE odporúčania, 2013 ESH/ESC odporúčania pre artériovú hypertenziu), ako aj publikované metaanalýzy sa podstatne líšili vo svojich odporúčaníach pre manažment uvedenej skupiny pacientov. Ďalším nástrojom na zníženie terapeutickú inerciu je zavedenie cieľových hodnôt TK. Cieľové hodnoty TK závisia od veku pacienta a prítomnosti komorbidít (DM, chronické ochorenie obličiek, KCHS, stav po cievnej mozgovej príhode/TIA).

Každodenná klinická prax sa podstatne líši od dizajnu klinických štúdií, ktoré sledujú účinnosť antihypertenzívnej liečby. Dôkaz o tom, že oddialenie antihypertenzívnej liečby je pre pacienta nebezpečné, podala retrospektívna štúdia, ktorá vyhodnotila liečbu 88 756 hypertonikov v starostlivosti praktických lekárov v rokoch 1986–2010 s priemerným sledovaním 37,4 mesiacov. Oddialenie liečby (iniciácie alebo zintenzívnenia liečby) viac ako o 6 týždňov v skupine pacientov s hodnotou systolického tlaku krvi (STK) 150 mm Hg významne zvyšuje KV riziko: predovšetkým riziko KV úmrtia, ale aj celkovej mortality [7].

Jedným z nových konceptov v manažmente artériovej hypertenzie je uprednostnenie liečby pomocou fixných kombinácií, a to nielen v priebehu liečby, ale už hneď pri iniciácii liečby. Iniciácia antihypertenzívnej liečby kombinovanou liečbou, preferenčne fixnou kombináciou (FK) antihypertenzív, je efektívnejšia v znížení hodnôt TK. Aj nízke dávky liekov vo FK sú efektívnejšie v dosiahnutí poklesu hodnôt TK ako maximálne dávky monoterapie [8]. Racionálnosť konceptu FK jednoznačne vedie ku skráteniu času potrebného na dosiahnutie cieľových hodnôt TK bez zbytočne pomalej upititrácie jednotlivých liekov. V koncepte liečby FK efektívne využívame preparáty s 24-hodinovým účinkom. Aj najnovšie dáta potvrdzujú, že napriek tomu, že pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK na liečbe 2-kombináciou antihypertenzív, mnoho pacientov ostáva na 2-kombinácii antihypertenzív. A práve pridanie ďalšieho antihypertenzíva (v súlade s novým konceptom liečby AH: preferenčne zámena fixnej 2-kombinácie na fixnú 3-kombináciu) by mohlo viesť ku dosiahnutiu cieľovej hodnoty TK, a práve na tomto mieste zohráva kľúčovú úlohu lekár [2].

Záver

Súčasný 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie majú jasné argumenty v prospech včasnej liečby artériovej hypertenzie kombinovanou antihypertenzívnou liečbou, preferenčne liečbou fixnými kombináciami, vrátane iniciácie antihypertenzívnej liečby aj u pacientov s hypertenziou 1. stupňa, čo vedie u všetkých skupín pacientov k redukcii KV morbidít a mortality.

Mýtus 2: Stačí, ak má pacient 2-kombináciu antihypertenzív? Liečba je dostačujúca!

Niekedy v manažmente hypertonika prevláda falošný optimizmus, že dôjde k poklesu hodnôt TK i bez zmeny

v počte antihypertenzív či titracii dávok antihypertenzív. Dostávame sa k otázke, aká je hodnota TK, pri ktorej lekár zmení pacientovi liečbu. Podľa prierezovej štúdie SHARE (The Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide), ktorá sledovala terapeutické zvyklosti 2 629 lekárov z 35 krajín, sa až 95 % lekárov rozhoduje liečiť, resp. meniť liečbu pacienta s hypertenziou až pri hodnotách 169/100 mm Hg [9]. Váhanie a časové oddialenie úpravy antihypertenzívnej liečby znamená pre pacienta zvýšené kardiovaskulárne riziko. Uvedené oneskorenie, resp. zmena liečby môže mať taktiež i ekonomické dôsledky, pretože pri liečbe komplikácií artériovej hypertenzie sa cena liečby pacienta niekoľkonásobne navýši.

Na štandardnú liečbu hypertenzie sa odporúča 5 hlavných tried antihypertenzív: ACEI, blokátory receptora pre angiotenzín (sartany), betablokátory, blokátory kalciových kanálov a diuretiká (tiazidy a tiazidu podobné diuretiká: chlortalidon a indapamid) [4]. Liečba hypertenzie fixnou kombináciou vedie k zlepšeniu adherencie a kompliance k liečbe. Celosvetovo máme k dispozícii dáta o zlej adherencii pacientov k antihypertenzívnej liečbe. Compliance a perzistencia na antihypertenzívnej liečbe je po 1 roku menej ako 50 % [10]. Aj ďalšie klinické štúdie a každodenná klinická prax nám dokazujú, že existuje inverzný vzťah medzi počtom užívaných antihypertenzív (tabliet) a adherenciou pacientov k liečbe. Preto je potrebné preferovať v liečbe hypertenzie už od iniciácie liečby fixné kombinácie antihypertenzív. Efektivita antihypertenzívneho účinku fixných kombinácií bola potvrdená v už v klasickej a mnohokrát citovanej Waldovej metaanalýze 42 štúdií u 10 969 hypertonikov, ktorá dokázala, že kombinácia 2 antihypertenzívnych liečiv je 5-krát účinnejšia pre zníženie systolického TK než zdvojnásobenie dávky liečiva [11]. Výhoda liečby fixnou kombináciou antihypertenzív spočíva v tom, že vedie k lepšej účinnosti liečby, pacienti majú lepšiu kompliance, lepšiu adherenciu k liečbe a taktiež je prítomný nižší výskyt nežiadúcich účinkov. Ak pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK na 2-kombinácii antihypertenzív, je odporúčaná fixná 3-kombinácia antihypertenzív: inhibítor konvertujúceho enzýmu (ACEI) (alebo sartan) a blokátor kalciového kanála a tiazidu podobné/tiazidové diuretikum, a to preferenčne vo fixnej kombinácii. V každodennej klinickej praxi je výhodné, ak zameníme fixnú 2-kombináciu (2 lieky = jedna tabletká) za fixnú 3-kombináciu (3 lieky = 1 tabletká) [4]. Fixná 3-kombinácia originálneho perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu je efektívna v dosiahnutí poklesu hodnôt TK. V štúdiu PIANIST bol podaný dôkaz, že u hypertonikov nekontrolovaných na 2 antihypertenzívach po zmene na fixnú 3-kombináciu perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu (ACEI + amlodipín, ACEI + hydrochlorthiazid/HCTZ, sartan + amlodipín, sartan + HCTZ) bolo dosiahnuté ďalšie signifikantné zníženie STK v priemere o 25–28 mm Hg [12]. Liečba fixnou kombináciou originálneho perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu má dôkazy o účinnosti – uvedená liečba má opti-

málny antihypertenzívny efekt, zabezpečuje dôslednú kardiovaskulárnu ochranu: vedie k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Záver

Fixné kombinácie antihypertenzív predstavujú modernú liečbu, ktorá zabezpečí rýchlejšie a efektívnejšie dosiahnutie cieľových hodnôt TK u všetkých skupín pacientov. Praktickým prínosom fixných kombinácií je zlepšenie compliance, adherencie a perzistencia k doporučenej farmakologickej liečbe artériovej hypertenzie. Praktickou stránkou liečby FK je, že ak nepostačuje 2-kombinácia antihypertenzív v 1 tablete, odporúča sa zámena na 3-kombináciu antihypertenzív vo FK, taktiež v 1 tablete.

Mýtus 3: Tri molekuly vo voľnej kombinácii fungujú rovnako ako tie isté tri molekuly vo fixnej kombinácii

V literatúre je už viac ako 30 rokov neustále rozoberaná otázka, aký je počet antihypertenzív potrebných k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK. Veľké klinické štúdie ako LIFE, ALLHAT a ASCOT ukázali, že takmer 60 % hypertenzných pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK < 140/90 mm Hg ≥ 3 lieky [13]. Počet antihypertenzív potrebných na dosiahnutie TK < 140/90 mm Hg sa môže líšiť v závislosti od veku pacienta, pohlavia a vstupných hodnôt TK. Na druhej strane, čím je zložitejšia schéma predpísaných liekov, čím je väčší počet antihypertenzív, tým je nižšia compliance zo strany pacienta. Preto sú jednoznačne potrebné jednoduché liečebné stratégie, ktoré majú šancu dosiahnuť dobrú kompliance pacienta s liečbou, a ako ukazujú klinické a literárne dáta, compliance pacientov je veľmi dôležitá. V metaanalýze z roku 2017 [14] bolo zahrnutých 28 štúdií z 15 krajín, s celkovo 13 688 hypertenzných pacientov. Následne bolo analyzovaných 25 štúdií (12 603 pacientov), z ktorých bol signifikantný podiel pacientov neadherentných k liečbe: 45,2 % pacientov s hypertenziou a až 31,2 % hypertenzných pacientov s komorbiditami. Celkovo 83,7 % nekontrolovaných hypertonikov malo nedostatočnú adherenciu k liečbe. O nedostatočnej adherencii pacientov k liečbe sú dostupné viaceré klinické štúdie, ktoré ukazujú, že v skupine pacientov s rezistentnou hypertenziou je viac ako 30 % takých, ktorí neužívajú žiadnu liečbu a 30 % nemá dostatočnú adherenciu k liečbe. Takmer polovica pacientov s rezistentnou hypertenziou užívala len < 1 z predpísaných liekov [15,16,17,18].

Racionálnym riešením uvedenej problematiky non-compliance je zníženie počtu tabliet (nie počet liečiv). Dôkaz o tom, že zjednodušenie liečebného režimu pomocou fixných kombinácií vedie k lepšej compliance v porovnaní s voľnou kombináciou, ukázala práca, ktorá vyhodnotila kompliance k liečbe v skupine 17 465 pacientov po dobu 12 mesiacov: použitie fixnej 3-kombinácie je spojené s o 74 % lepšou compliance v porovnaní s voľnou 3-kombináciou. Použitie fixnej 3-kombinácie je spojené so signifikantne nižším rizikom prerušenia liečby v porovnaní s 2 alebo 3 tabletami ($p < 0,0001$) [19].

Použitie kombinovanej antihypertenzívnej liečby, najmä vo fixných kombináciách, vedie nielen k dosiahnutiu rýchlejšieho poklesu hodnôt TK, ale má významné benefity v podobe zlepšenej prognózy pacientov s artériovou hypertenziou v podobe 37% zníženia KV rizika, 36% zníženia cerebrovaskulárneho rizika a 33% redukcie nástupu závažného ochorenia obličiek [20,21].

Klinické štúdie ukázali, že kombinácia 2 antihypertenzív (v cieľových dávkach) vedie k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK u dvoch tretín pacientov [11]. V prípade, že nedošlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK 2-kombináciou antihypertenzív, logickým krokom je včasná zmena z 2-kombinácie na 3-kombináciu antihypertenzív, s uprednostnením fixných kombinácií: blokátor renín-angiotenzín-aldosteronového systému/RAAS (preferenčne ACEI) + blokátor kalciového kanála + tiazidu podobné diuretikum, v našich podmienkach indapamid. Fakt, že je lepšie zmeniť liečbu na fixnú 3-kombináciu ako pridať k liečbe ďalšiu tabletu, potvrdzuje napr. štúdia Mazza et al, ktorá dokazuje, že zmena na fixnú 3-kombináciu perindopril arginín/indapamid/amlodipín viedla k účinnej 24-hodinovej kontrole tlaku krvi. Účinná 24-hodinová kontrola TK v tejto skupine bola až o 38 % väčšia ako u pacientov, ktorým bola k liečbe 2-kombináciou antihypertenzív pridaná ďalšia tableta (RAAS inhibítor, diuretikum a blokátor Ca kanála) [22].

Záver

Medicína dôkazov má jasné argumenty v prospech využitia fixných kombinácií antihypertenzív vs využitie voľných kombinácií antihypertenzív. V tomto ohľade je kľúčovým momentom pacientovo aktívne zlepšenie compliance s liečbou, čo má za následok významné, nielen kardiovaskulárne benefity.

Mýtus 4: Sartany sú aj tak lepšie ako ACE inhibítory a sú vhodné ako lieky 1. voľby v liečbe hypertenzie

Z liekov zasahujúcich do systému RAAS, dôležitých liečebných pilierov antihypertenzívnej liečby a KV ochorení, sa v súčasnosti využívajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a blokátory receptora pre angiotenzín (ARB). Uvedené dve triedy liekov zasahujú do kaskády RAAS na odlišných miestach. ACEI suprimujú produkciu angiotenzínu II na oboch subtypov receptorov angiotenzínu II, ARB preferenčne blokujú AT_1 receptor, kým AT_2 receptor ostáva nezablokovaný. Dlhodobé podávanie ARB vedie k niekoľkonásobnému zvýšeniu plazmatickej hladiny angiotenzínu a následne spôsobuje nadmernú stimuláciu AT_2 [23]. Možno povedať, že zaradenie ACEI do liečby KV ochorení predstavuje významný úspech. História ACEI sa spája s mnohými chemikmi (napr. Mauricio Rocha e Silva, Sergio Ferreira, nositeľ Nobelovej ceny sir John Vane), ktorí extrahovali jed z brazílskej zmiže *Bothrops jararaca* a dokázali, že tento jed je potentný inhibítor angiotenzín kovertujúceho enzýmu. Na vývoji nového lieku – kaptoprilu sa podieľali chemici David Cushman a Miguel On-

detti. Prvý ACEI kaptopril bol schválený americkou Food and Drug administration (FDA) v roku 1981 a neskôr došlo k vývoju a úspešnému použitiu množstva ďalších ACEI. Sartany používame v liečbe KV ochorení kratšie, losartan bol schválený FDA v roku 1995. Obe skupiny liekov ACEI i ARB majú silnú medicínu dôkazov. V každodennej klinickej praxi vyvstáva otázka, ktorý liek použiť v liečbe pacientov s artériovou hypertenziou. ACEI alebo sartan?

Lieky oboch skupín znižujú hodnoty TK u hypertonikov. Podľa posledných odporúčaní ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie sú odporúčané nielen u nekomplikovaných hypertonikov, ale i u hypertonikov s komorbiditami (s koronárnou chorobou srdca, po infarkte myokardu, so srdcovým zlyhávaním, s DM, s nefropatiou). Významnou mierou zmenila pohľad na rozhodovanie metaanalýza van Varkovej [24], ktorá analyzovala 20 morbiditno-mortalitných štúdií, celkovo 158 998 pacientov užívajúcich inhibítory RAAS. Výsledky metaanalýzy ukázali, že pacienti s artériovou hypertenziou liečení ACEI profitujú nielen z poklesu hodnôt TK, ale majú zabezpečený aj významný pokles celkovej mortality. Medzi RAAS inhibítormi, iba ACEI demonštrovali významný 10% pokles celkovej mortality u hypertenzných pacientov. Tento efekt bol vďaka 3 klinickým štúdiám ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET. V každej z týchto 3 štúdií bol základom použitého terapeutického režimu originálny perindopril. Redukcia celkovej mortality originálnym perindoprilom bola významná, dosiahla pokles o 13 %. Po vyňatí štúdií so sartanmi sa zistilo, že sartany nepreukázali efekt na redukcii celkovej mortality. Následne sa rozprúdili mnohé diskusie ohľadne van Varkovej metanalýzy s cieľom obhájiť pozíciu sartanov. FDA vydala dokument, v ktorom boli vyvrátené mýty, že sartany zvyšujú výskyt demencie a tiež onkologických ochorení. Taktiež bolo potvrdené, že sartany účinne znižujú hodnoty TK. Napriek obhájenej pozícii sartanov, ACEI majú ďalšie dôkazy, ktoré potvrdili superioritu ACEI v kardiovaskulárnej ochrane. V roku 2017 sa dokonca dostal do literatúry tzv. „sartanový paradox“, na základe porovnania výskytu infarktu myokardu, KV mortality a celkovej mortality liečby ACEI a liečby sartanmi [25]. Na základe aj ďalšej metanalýzy sa odporúča, aby u pacientov vo vysokom riziku boli použité v liečbe ACEI [26]. Dôkazy v prospech ACEI (nie však sartanov) v znížení výskytu závažných kardiovaskulárnych ukazovateľov (KV úmrtie, infarkty myokardu, mozgová príhoda, výskyt srdcového zlyhávania, novo vzniknutý DM) u vysokorizikových pacientov bez prítomného srdcového zlyhávania podala metaanalýza Savarese et al, ktorá porovnávala 26 randomizovaných štúdií, celkovo 108 212 pacientov. Výsledok ukázal, že ako ACEI tak i sartany redukujú celkový ukazovateľ štúdie (KV úmrtie, IM a CMP), avšak ACEI dokázali i redukcii celkovej mortality, novo vzniknutého srdcového zlyhávania a novovzniknutého DM [27]. Podľa 2019 Odporúčaní pre manažment chronických koronárných syndrómov sa odporúča použitie ACEI (v prípade ich intolerancie sartany) na liečbu artériovej hypertenzie u pacientov s chronickým koronár-

ným syndrómom, s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %), diabetes mellitus alebo chronickou chorobou obličiek. Z hľadiska prognózy je liečba ACEI v uvedených skupinách pacientov výhodnejšia [28].

Záver

Na základe publikovaných analýz je silná medicína dôkazov pre použitie ACEI v širokej populácii hypertonikov, dôjde nielen k poklesu hodnôt TK, ale i k poklesu celkovej mortality.

Mýtus 5: Je jedno či použijeme indapamid alebo HCTZ, oba sú účinné v znižovaní TK

Podľa odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti pre artériovú hypertenziu sú diuretiká jednou zo základných skupín antihypertenzív. V kombinovanej liečbe hypertenzie by nemalo chýbať diuretikum. Diuretiká predstavujú širokú skupinu liekov a nie každé diuretikum je vhodné na liečbu nekomplikovanej hypertenzie. V našich podmienkach pri liečbe hypertenzie (bez srdcového zlyhávania) volíme najčastejšie medzi novším indapamidom a starším hydrochlorotiazidom (HCTZ). Obe molekuly majú rozdielny mechanizmus antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok HCTZ spočíva v redukcii objemu ako extracelulárneho, tak intravaskulárneho. Antihypertenzívny účinok indapamidu spočíva vo vazodilatácii. Indapamid priamo účinkuje na cievy (reguluje vstup vápnika do buniek hladkej svaloviny cievnej steny a zvyšuje syntézu PGE₂, PGI₂). Zároveň má mierny diuretický účinok (5 %) – zvýšené vylučovanie Na⁺ obličkou umožňuje úpravu nadmernej záťaže arteriálnej steny hypertenzných pacientov sodíkom [29].

Ako ukázala metaanalýza zahŕňajúca 14 randomizovaných štúdií s 883 hypertonikmi, ktorá porovnávala antihypertenzívny účinok diuretik (indapamidu vs hydrochlorotiazidu vs chlortalidon) [29], indapamid je efektívnejšie antihypertenzívum: redukcia STK o 54 % viac v porovnaní s hydrochlorotiazidom. Ako pri každom antihypertenzíve, dôležitý je nielen pokles hodnôt TK, ale tiež dôkaz o organoprotekcii. Sumárne zhodnotenie dôkazov organoprotektivity uvádza tab. [29,30]. V ESC/ESH 2018 odporúčaníach pre manažment artériovej hypertenzie sa prvýkrát uvádza, že indapamid v porovnaní s HCTZ vykazuje KV ochranu, je potentnejší v znižovaní TK a má dlhšie trvanie účinku [29].

Tab. Porovnanie organoprotektivity pri podaní originálneho indapamidu vs hydrochlorotiazidu. Upravené podľa [29,30]

	originálny indapamid	hydrochlorotiazid
kardioprotektivita	+ (redukcia KV príhod o 22 %, výskyt SZ o 64 %)	–
cerebroprotektivita	+ (redukcia CMP o 18 %)	(nárast CMP o 3 %)
metabolická neutralita	+	–

Záver

V kombinovanej liečbe artériovej hypertenzie je potrebné preferovať diuretikum s dlhodobým 24-hodinovým antihypertenzívnym účinkom, s neutrálnym metabolickým profilom a schopným dosiahnuť organoprotekciu.

Zhrnutie

Artérová hypertenzia je významný rizikový faktor a súčasne veľmi časté ochorenie, ktoré vyžaduje celoživotnú liečbu. Neliečená alebo nedostatočne liečená artérová hypertenzia vedie najskôr k endotelovej dysfunkcii, asymptomatickému ochoreniu a neskôr k manifestnému ochoreniu s hypertenziou navodeným orgánovým poškodením. Napriek tomu, že sú už dlhoročne známe dáta o nutnosti účinnej antihypertenzívnej liečby, sa mnohokrát v dennej praxi stretávame s neopodstatnenými mýtami, ktoré je potrebné nahradiť faktami podloženými medicínou dôkazov.

- ✓ **Fakt 1:** Medicína dôkazov má jasné argumenty v prospech včasnej liečby hypertenzie.
- ✓ **Fakt 2:** Včasná zmena z fixnej 2-kombinácie na fixnú 3-kombináciu antihypertenzív je spojená s rýchlejšim dosiahnutím cieľovej hodnoty TK.
- ✓ **Fakt 3:** Použitie fixnej 3-kombinácie je spojené s rýchlejšim dosiahnutím cieľovej hodnoty TK a s lepšou komplianciou v porovnaní s voľnou 3-kombináciou.
- ✓ **Fakt 4:** ACEI a nie sartany viedli k signifikantnému poklesu celkovej mortality u hypertenzných pacientov.
- ✓ **Fakt 5:** Tiazidu podobné diuretiká ako indapamid na rozdiel od HCTZ sú účinné v 24-hod profile, signifikantne redukujú KV príhody o 22 % a cerebrovaskulárne príhody o 18 % a sú metabolicky neutrálné.

Literatúra

- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. Lancet 2015; 386(9995): 801–812. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9>.
- Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment. State of the Art. Curr Hypertens Rep 2015; 17(7): 51. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0562-0>.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>.
- Williams B, Mancia G, Spieringet W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387(10022): 957–967. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8>.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349):1903–1913. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8>.
- Wenxin Xu, Savelli I Goldberg, Maria Shubina. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment

- of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h158>>.
8. Mancia G, Rea F, Corrao G et al. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res* 2019; 124(7): 1113–1123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>>.
9. Redon J, Erdine S, Böhm M et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *J Hypertension* 2011; 29: 1633–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348c934>>.
10. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed anti-hypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653): 1114–1117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25>>.
11. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122(3): 290–300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>>.
12. Tóth K. [PIANIST Investigators]. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(2): 137–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2>>. Erratum in *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(3): 239.
13. Marshall T. How many antihypertensives do patients need to achieve a target blood pressure? *J Hum Hypertens* 2005; 19(4): 317–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1001823>>.
14. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA et al. Nonadherence to antihypertensive drugs A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(4): e5641. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005641>>.
15. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hyperten Res* 2011; 34: 87–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.183>>.
16. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100(11): 855–861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305063>>.
17. Florcak E, Tokarczyk B, Warchol-Celińska E. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(1–2): 65–72.
18. Jung O, Gechter J, Wunder C et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4): 766–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835e2286>>.
19. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(12): 2415–2422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.964853>>.
20. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to anti-hypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29(3): 610–618. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328342ca97>>.
21. Roy L, White-Guay B, Dorais M et al. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013; 84(3): 570–577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.103>>.
22. Mazza A, Lenti S, Schiavon L et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Adv Ther* 2017; 34(4): 975–985. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0511-1>>.
23. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329(7477): 1248–1249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1248>>.
24. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>>.
25. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Myocardial Infarction and Death. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(5): 473–482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.11.004>>.
26. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2017; 135(22): 2088–2090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112>>.
27. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 131–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011>>.
28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>>.
29. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65(5): 1041–1046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>>.
30. Karpov YA. [FORTISSIMO physicians]. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. *Clin Drug Investig* 2017; 37(2): 207–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-016-0479-7>>. Erratum in Erratum to: Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. [Clin Drug Investig 2017].
31. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. [European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability]. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7):1359–1366. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/HJH.0000000000000221>>.
32. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1001/jama.2013.284427>>.
33. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014; 63(4): 878–885. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/HYP.0000000000000003>>.
34. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J Aust* 2016; 205(2): 85–89. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.5694/mja16.00526>>.
35. Schwartzbard AZ, Newman JD, Howard S, Weintraub HS et al. The 2017 high blood pressure clinical practice guideline: The old and the new. *Clin Cardiol* 2018; 41(3): 279–281. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/clc.22905>>.

MUDr. Anna Vachulová, PhD.

✉ anna.vachulova@nusch.sk

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s.,
klinika kardiológie a angiológie, oddelenie arytmií
a kardiostimulácie, Bratislava, Slovenská republika
www.nusch.sk

Doručeno do redakce 7. 11. 2019

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

listopad 2019 | ročník 65 | číslo 11

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 Češka, 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 Pončuch, 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 Československa | 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 žádejte 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: 15. 11. 2019

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2018

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA

AMGEN[®]
Cardiovascular

aspen

AstraZeneca

Bayer

Boehringer
Ingelheim

Dr.Max⁺

EGIS

GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan
Better Health
for a Better World

NOVARTIS

novatin

novo nordisk[®]

Pfizer

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Roche

SANOFI

SERVIER

STADA
Arzneimittel

LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY C

KOMBINACE 2 DAA* V 8TÝDENNÍM PANGENOTYPOVÉM REŽIMU¹

**= 8 TÝDENNÍ
LÉČBA**

DOSUD NELÉČENÍ PACIENTI BEZ
CIRHÓZY, PACIENTI S INFEKČÍ GT1-6[†]

98%
ITT[‡]

VYLÉČENÝCH PACIENTŮ** (SVR12)

Napříč GT 1-6 (n = 943/965)²

*DAA = přímo působící antivirotika.

**Vyléčení = setrvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ za 12 týdnů po ukončení léčby a byla primárním účinnostním cílovým ukazatelem ve všech studiích.

†ITT = do analýzy jsou zahrnuti všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie.

¹8týdenní léčba je také doporučena u pacientů bez cirhózy dříve léčených pomocí pegIFN + RBV s nebo bez SOF nebo SOF + RBV s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 a 6.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje glekaprevirum 100 mg a pibrentasvirum 40 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do < 18 let*. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená perorální dávka přípravku Maviret u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do < 18 let* je 300 mg/120 mg (tři tablety 100 mg/40 mg) jednou denně s jídlem. Doporučená doba trvání léčby viz SPC. **Zvláštní populace:** U pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat; u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se Maviret nedoporučuje, těžká porucha funkce jater – viz kontraindikace. U pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní je doporučena doba léčby 12 týdnů. Další informace týkající se dávkování viz SPC. **Pediatrická populace:** U dospívajících ve věku od 12 do < 18 let není vyžadována žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí mladších než 12 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). **Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatinem, simvastatinem, dabigatran-etexilátem, přípravky obsahujícími ethinylestradiol, silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum), fenobarbitalem, fenytoinem a primidonem).** **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován. **Zvláštní upozornění:** Reaktivace viru hepatitidy typu B: Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Porucha funkce jater: Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NS5A a/nebo inhibitor NS3/4A: Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/nebo NS5A. Laktosa: Přípravek Maviret obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykémie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. **Interakce:** Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp BCRP nebo OATP1B1/3 může zvýšit jejich plazmatickou koncentraci a může vyžadovat úpravu jejich dávky. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp/CYP3A (např. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakafol, krizotinib), může snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru a není tedy doporučeno. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicistat, dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru a tím zvýšit plazmatickou expozici antivirotk. Léčivé přípravky, které inhibují OATP1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru. Pacienti léčení antagonisty vitamínu K: Během léčby přípravkem Maviret se může změnit funkce jater, je doporučeno pečlivě monitorování hodnot INR. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy a únava. Časté: průjem, nauzea, astenie. Zvýšení celkového bilirubinu nejméně na 2násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u 1,3 % pacientů v souvislosti s inhibicí transportérů bilirubinu zprostředkovanou glekaprevirem a jeho metabolismem. **Pediatrická populace:** Pozorované nežádoucí účinky byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s přípravkem Maviret u dospělých. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** PVC/PE/PCTFE blistr s Al fólií, balení obsahuje 84 (4x21) tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1213/001. **Poslední revize textu:** 07/2019. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete. * Všímnete si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Maviret. 2. Puoti M. et al: High SVR12 with 8-week and 12-week glekaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):293-300.