

Flebazol[®]

diosminum micronisatum

Léčivý přípravek Flebazol pro léčbu chronického žilního onemocnění je **JAKO JEDINÝ** na českém trhu v síle **1000 mg** v jedné tabletě.¹



FLEBAZOL 1000 mg
Základní informace pro předpis léčivého přípravku:
(přípraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Flebazol 1000 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje diosminum micronisatum 1000 mg. **Indikace:** U dospělých k léčbě příznaků a projevů chronického žilního onemocnění, jako jsou bolest, pocit těžkosti, únava nohou, neklidné nohy, noční křeče, edém a trofické změny; k léčbě příznaků souvisejících s akutním hemoroidálním onemocněním. **Dávkování a způsob podání:** Chronické žilní onemocnění: Obvyklá denní dávka je 1 tableta. Léčba má pokračovat po dobu nejméně 4 až 5 týdnů. Akutní hemoroidální onemocnění: Během prvních 4 dnů léčby je denní dávka 3 tablety. Během následujících 3 dnů je doporučená denní dávka 2 tablety. Doporučená denní dávka pro dlouhodobou léčbu je 1 tableta. U této indikace je přípravek Flebazol určen pouze ke krátkodobému použití. Vzhledem k nedostatku údajů nemá být přípravek Flebazol u dětí a dospívajících používán. Tablety se podávají perorálně. Tablety je třeba užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Léčba akutního hemoroidálního onemocnění přípravkem Flebazol není náhradou za specifickou léčbu dalších onemocnění konečníku. Léčba má být pouze krátkodobá. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba má být přehodnocena. U pacientů s chronickými žilními onemocněními je léčba nejpříznivější, pokud je doprovázena vyváženým životním stylem: je třeba se vyhnout expozici slunečnímu záření a dlouhodobému stání, má být udržována přiměřená hmotnost, nošení speciálních punčoch může u některých pacientů zlepšit oběh. Zvláštní péče se doporučuje, pokud se stav s léčbou zhorší. To se může projevit jako zánět kůže, zánět žily, subkutánní indurace, silná bolest, vředy na kůži nebo atypické příznaky, např. náhlý otok jedné nebo obou nohou. Přípravek Flebazol není účinný při snižování otoků dolních končetin způsobených onemocněním srdce, jater nebo ledvin. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Z post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce diosminu a dalších léčivých přípravků hlášeny. **Těhotenství a kojení:** Při předepisování těhotným ženám je nutná opatrnost. Není známo, zda se diosmin vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto tento léčivý přípravek nemá být podáván během kojení. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s diosminem byla mírná a přechodného charakteru. Souvisely hlavně s gastrointestinálními poruchami (průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení). **Balení:** 60 potahovaných tablet. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Datum poslední revize textu SPC: 20.11. 2020.
Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.
Registrační číslo: 85/869/15-C.
Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.
Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Nepřetržitá veřejná informační služba: tel. /zázn.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

Literatura:
1) Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1.9.2021

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



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality



KAZUISTIKY
v angiologii

časopis pro angiology, kardiology,
interní a praktické lékaře

Ročník 8.
Číslo 2/2021

ISSN 2336–2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Vydavatel:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
www.geum.org

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: 606 734 722
e-mail: inzerce@geum.org

Redakce:
Kazuistiky v angiologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org

Klára Víznerová
e-mail: krupickova@geum.org

Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org

Redakční rada:
MUDr. Ewald Ambrozý, PhD.
MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH
doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
MUDr. Martin Holý
doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D.
MUDr. Jiří Matuška
MUDr. Pavlína Piňhová, Ph.D.
MUDr. Václav Procházka, Ph.D.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.
MUDr. Jan Stryja, Ph.D.
prim. MUDr. Jan Zeman

Task:
Tiskárna Glos s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Foto na obálce:
Shutterstock

Editorial

Zpátky do trenek

Back to shorts 1

Linda Buková

**Semaglutid v léčbě pacienta s anamnézou
kardiovaskulárních příhod**

**Semaglutide in the treatment of a patient with a history
of cardiovascular events** 8

Zpráva z konference / Conference report

**Konference o hojení ran představila nová IWGDF
guidelines prevence a péče o diabetickou nohu**

**The Wound Healing Conference introduced new IWGDF
guidelines for prevention and care of diabetic foot** 12

Anotace / Annotation

Jiří Kettner et al.

Akutní kardiologie 15

**Ivan Tudík, Hana Branná, Šárka Chýlková,
Renata Konstankiewiczová**

**Pneumónia pri infekcii covid-19 a prebudená
penumotoxita liekov**

**Pneumonia in COVID-19 infection and awakened
pneumotoxicity of drugs** 16

...nyní online

Zpráva z konference / Conference report

Ateroskleróza a doba covidová

**Zpráva z 35. konference o hyperlipoproteinemiích
(Šobrova dne)**

Atherosclerosis and covid times

35th conference on hyperlipoproteinemias report 21

Zpráva / Report

Covid-19 a syndrom diabetické nohy

COVID-19 and diabetic foot syndrome 26

Zpráva z konference / Conference report

Novinky v hypolipidemické léčbě

**O terapii dyslipoproteinemie pomocí inhibitorů PCSK9 (a nejen o nich) – postřehy
a informace z letošní 35. konference o hyperlipoproteinemiích a Letních dnů interní medicíny**

News in hypolipidemic treatment

**Therapy of dyslipoproteinemia using PCSK9 inhibitors – observations and information
from this year's 35th conference on hyperlipoproteinemias and Summer Days
of Internal Medicine** 29

Anotace / Annotation

Jiří Vítovec et al.

Léčba kardiovaskulárních onemocnění 35

Zpráva z konference / Conference report

Letní dny interní medicíny

Výběr aktualit a zajímavostí z konference

Summer Days of Internal Medicine

Selection of news and interesting facts from the conference 36



DIABETOLOGIE

ALERGOLOGIE, PNEUMOLOGIE A ORL

ANGIOLOGIE

Karolína Hlavatá

Přínosy a rizika konzumace rostlinné stravy

Benefits and risks of eating plant food 48

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

John Heysham Gibbon (1903–1973) 52

Poznámka pod čarou

Etymologie výrazu covid-19, aneb jak správně psát název této nemoci

Z anglických publikací známe název této nemoci v podobě psané velkými písmeny – COVID-19. Jak je tomu ale v češtině a jak by toto slovo mělo být správně používáno v českých odborných textech?

Jedná se o takzvané zkratkové slovo, které vzniklo spojením anglických výrazů corona virus disease. Zmíněná zkratková slova (obdobou je např. radar) fungují v češtině samostatně, včetně pravidel pro psaní velkých/malých písmen. Jiná situace je u iniciálových zkratek (např. SARS).

Covid-19 je zkratkové slovo vyjadřující název nemoci. Názvy nemocí nepovažujeme v češtině za vlastní jména a píšeme je tedy **s malými písmeny**. Pokud referujeme o nemoci covid-19, měli bychom ji psát s malými písmeny (obdobně jako chřipka nebo rakovina). S velkým písmenem ve slově covid-19 se tak nejspíše setkáme jen na počátku věty.

Zdroj informací

Internetová jazyková příručka Ústavu pro jazyk český AV ČR.

Zpátky do trenek

Jak z vypitého piva láhev se vrací
jak od jihu ptáci
jak do potoka raci
jako jaro do krajiny modrých pomněnek
jak vracejí se investice z ropy
jak Východ se vrací do Evropy
my ze slípů vracíme se zpátky do trenek

*Pavel Dobeš, folkový písničkář
Zpátky do trenek*



Náš dům má nádhernou zimní zahradu. Je umístěna v nice domu s výhledem na zahradu skutečnou a tvoří jakýsi nenásilný přechod mezi domem a zelení v jeho okolí. Jde o klidný prostor plný světla, ve kterém je místo na dvě křesla, malý stolek a pár květin.

Než jsem se pustil do tohoto úvodníku, zaregistroval jsem se k účasti na zářijovém kongresu Evropské respirační společnosti. Kongres ERS se bude letos opět konat virtuálně, takže se připravuji, že jej strávím, s šálkem kávy (dopoledne) a sklenkou koňaku (poslední přednášky dne) právě v naší zimní zahradě. Ostatně tak tomu bylo s většinou konferencí za poslední téměř rok.

Osobně se ročně účastním kolem 25 národních nebo mezinárodních lékařských konferencí v oborech mého zájmu, a tak pro mne změna v organizaci kongresů a přechod od klasické podoby k virtuální znamenala poměrně značný zásah do mého pracovního i osobního života.

Ztratil jsem možnost potkat se osobně s přáteli a kolegy, diskutovat ve foyer, poobědvat s oblíbenými autory a naslouchat i tomu, co sice není předmětem přednášek, ale rozhodně hýbe odbornou komunitou našeho oboru. Nepodíval jsem se do Barcelony ani do Luhačovic.

Na druhou stranu takový virtuální kongres je velmi pohodlná záležitost. Odpadá celodenní cesta vlakem či zevrubná prohlídka na letišti (co kdybych náhodou chtěl do letadla propašovat dvě deci kohoutkové vody) a rozhodování zda svetr nebo kravata – stačí pohodlné domácí oblečení. Káva kdykoliv v průběhu přednášek, dostatečný prostor pro můj notebook i pro nohy. V kterékoliv fázi konference mohu požádat i nejslovutnějšího profesora medicíny, aby na chvíli pozastavil svou přednášku, že potřebuji zaběhnout vyvenčit psa případně si zajít na oběd. Pokud má mentální kondice není právě ideální, poslechnu si část přednášky znovu. Potřebuji-li to, přiblížím si graf nebo citaci a v klidu se nad ním zamyslím, dohledám odpovídající zdroj, který přednášející zmiňuje, konfrontuji ho s guidelines či jinými texty..., a pak pokračuji ve sledování přednášky. Zajímavé přednášky ve stejný čas v paralelních přednáškových blocích? Žádný problém, vyslechnu si je prostě až já budu mít čas.

Nevím, jak to cítíte vy, ale vidím rozhodně výhody obou forem konference, prezenční i virtuální. Dámám mezi našimi laskavými čtenáři se omlouvám za poněkud nedecentní analogii z úst Pavla Dobeše. A musím se ptát – vrátíme se zpět k prezenční formě kongresů a konferencí?

No pravděpodobně ano. Ale rozhodně bude vše jinak, než tomu bylo dříve. Během roku jsme si vyzkoušeli, že konference mohou být i virtuální. A domnívám se, že bude velký zájem o to, aby do budoucna byly odborné konference hybridního charakteru. To jest, aby umožňovaly osobní účast, ale také možnost vzdáleného přístupu online jak pro účastníky, tak pro přednášející, a záznam. Taková forma může zajistit i pro národní konference větší počet zahraničních přednášejících a současně rozšířit celkový počet posluchačů.

Jsem rád, že ani v době vládních opatření uplynulého roku nebyly národní ani mezinárodní odborné kongresové aktivity zcela vyhubeny a podařilo se uskutečnit mnoho zajímavých virtuálních kongresů a konferencí. Řadu z nich dokonce i na jiná témata než virová pneumonie způsobená SARS-CoV-2. Přestože situace pro organizátory odborných akcí nebyla v uplynulém roce jednoduchá, našli cestu, jak zachovat odborné lékařské kongresy navzdory řadě omezení a efektivně se přizpůsobili změněné situaci. Adresuji jim tímto můj obdiv i díky. Věřím, že nám to přinese do budoucna nové možnosti a podoby odborných lékařských kongresů, těším se na ně a naplňuje mne to velkým optimismem.

Naše časopisy Kazuistiky se pochopitelně také musely přizpůsobit změněné situaci. Začali jsme s Vámi, našimi čtenáři, více komunikovat také digitálně, elektronicky. K tradiční tištěné formě našich časopisů, která dál zůstává základem naší vydavatelské činnosti, přibyla neméně důležitá virtuální (elektronická) řada. Všechny naše časopisy nově naleznete také v elektronické podobě, pod společnou doménou www.kazuistiky.cz

Ta nabízí nejen možnost prohlížet či stáhnout aktuální a historicky všechna archivní čísla našich časopisů, ale také mnohem více. Kazuistiky na internetu obsahují stále aktualizovaný přehled odborných konferencí a webinářů (a že je stále co aktualizovat!), řadu elektronicky vydávaných článků a aktualit (které tak navíc doplňují tištěné vydání časopisu) a také tematické bloky věnované širším tématům. Najdete na nich i zpravodajství z odborných akcí, sborníky, reportáže, aktuality z klinických studií a mnohé další. Ale to už zjistíte sami, pokud se podíváte na elektronickou verzi Kazuistik.

S přáním klidného a prosluněného babího léta

Karel Vízner
šéfredaktor

Semaglutid v liečbe pacienta s anamnézou kardiovaskulárnych príhod

Linda Buková

Interná klinika, Diabetologická ambulancia, FNŠP F.D.R, Banská Bystrica

Súhrn

V kazuistike prezentujeme priaznivý efekt semaglutidu na pokles telesnej hmotnosti a zlepšenie kompenzácie diabetes mellitus 2. typu u bývalého fajčiara s anamnézou prekonanej náhlej cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu, ktorý mal ochorenie diagnostikované v roku 2018. Pacient mal v čase diagnózy diabetes mellitus 2. typu vo februári 2018 glykémiu nalačno z venóznej krvi 24,4 mmol/l, C-peptid 1,84 ng/ml, glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) vyšetrený metódou podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC), resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) bol 14,9 %/15,8 %. Vstupne bol pacient liečený intenzifikovaným inzulínovým režimom humánnymi prandiálnymi inzulínmi a metformínom. V októbri 2019 bol pre nemožnosť redukcie telesnej hmotnosti a s cieľom zníženia kardiovaskulárneho rizika pri HbA_{1c} IFCC/DCCT 6,9 %/8,5 % a body mass indexom (BMI) 33,3 kg/m² nastavený na liečbu semaglutidom 1-krát týždenne podkožne do brucha a v liečbe bol ponechaný metformín 850 mg 3-krát denne a gliklazid 30 mg 1-krát denne. Po pol roku, v máji 2020, sme zaznamenali pokles telesnej hmotnosti o 14 kg a pokles HbA_{1c} IFCC/DCCT na 5,3 %/7 %. Z liečby bol skusmo vynechaný gliklazid 30 mg. Avšak v novembri 2020 pri vzostupe HbA_{1c} IFCC/DCCT na 6,3 %/7,9 % a ustálenej telesnej hmotnosti 96 kg bol gliklazid v dávke 30 mg znovu vrátený do liečby so zlepšením kompenzácie ochorenia do cieľových hodnôt pri selfmonitoringu preprandiálnych aj postprandiálnych glykémií.

Summary

Semaglutide in the treatment of a patient with a history of cardiovascular events

In this case report, we present the beneficial effect of semaglutide on weight loss and improved diabetes control in a former smoker with type 2 diabetes mellitus and a history of a sudden stroke and myocardial infarction, who was diagnosed with diabetes in 2018.

At the time of diagnosis in February 2018, the patient had fasting venous blood glucose 24.4 mmol/L, C-peptide 1.84 ng/mL, glycated haemoglobin (HbA_{1c}) by IFCC method (method of testing according to the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) and by DCCT method (Diabetes Control and Complication Trial) 14.9%/15.8%. Initially, the patient was treated with an intensified insulin regimen with human prandial insulins and metformin. In October 2019, due to the impossibility of reducing body weight and in order to reduce the cardiovascular risk at a HbA_{1c} IFCC/ DCCT 6.9%/8.5% and at a body mass index (BMI) of 33.3 kg/m², treatment with semaglutide was started subcutaneously once a week in the abdomen. Treatment with metformin 850 mg three times daily and gliclazide 30 mg once daily continued unchanged. After half a year of the treatment in May 2020, we noticed 14 kg weight loss and a decrease in HbA_{1c} IFCC/DCCT to 5.3%/7%. Gliclazide 30 mg was omitted from the treatment. However, in November 2020 with HbA_{1c} IFCC/DCCT rising to 6.3 %/7.9% and a constant body weight of 96 kg, gliclazide at a dose of 30 mg was initiated again with the result of improved diabetes control to target values in self-monitoring of both preprandial and postprandial glycaemia.

Kľúčové slová

- semaglutid
- dlhodobo pôsobiaci GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorový agonista
- diabetes mellitus 2. typu
- jojo efekt

Keywords

- semaglutide
- long-acting GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptor agonist
- type 2 diabetes mellitus
- yo-yo effect

Úvod

Hlavnou charakteristikou diabetes mellitus (DM) 2. typu je výrazné zvýšenie výskytu a úmrtnosti na kardiovaskulárne (KV) a obličkové ochorenia. Podľa odporúčaní European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) 2019 sa GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptoroví agonisti liraglutid, semaglutid a dulaglutid odporúčajú u pacientov s DM 2. typu a kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami alebo pri veľmi vysokom riziku na redukciu KV príhod, ako je prípad nášho pacienta.¹ GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptoroví agonisti sú odporúčaní aj v prípade, ak má pacient renálne postihnutie. Na základe indikačných obmedzení hradená liečba semaglutidom sa môže indikovať v Slovenskej republike u pacientov s body mass indexom (BMI) >30 kg/m² s DM 2. typu v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylmočovinou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci (HbA_{1c} nad 7 % podľa štandardu DCCT). Ak po šiestich mesiacoch nedôjde k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.² Podľa výsledkov štúdie The Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN) 6 semaglutid významne znížil riziko KV udalosti počas dvoch rokov. O 28 % znížil riziko KV príhod patogenetickým ovplyvnením aterosklerózy. Primárny kompozitný výsledok bol zložený z KV úmrtí, nefatálneho infarktu myokardu (IM) a nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCPM). Novú a zhoršujúcu sa nefropatiu redukoval o 36 %.³

Kazuistika

Pacient mal v čase diagnózy DM 2. typu vo februári 2018 glykémiu nalačno z venóznej krvi 24,4 mmol/l, C-peptid 1,84 ng/ml a HbA_{1c} IFCC/DCCT 14,9 %/15,8 %. Sedem mesiacov pred diagnózou DM 2. typu prekonal náhlu cievnu príhodu mozgovú a deväť mesiacov po diagnóze diabetu prekonal infarkt myokardu STEMI inferoposteriórny s primárnou angioplastikou na ramus circumflexus anterior (RCA). Vstupne bol nastavený na intenzifikovaný inzulínový režim humánnymi

prandiálnymi inzulínmi a liečbu metformínom. Tiež bola vstupne zahájená liečba zmiešanej dyslipidémie fenofibrátom. Vstupne triacylglyceridy boli 18,48 mmol/l, cholesterol 11,4 mmol/l, malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) cholesterol 5,89 mmol/l a hladina lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL) cholesterolu bola 0,86 mmol/l. O štyri mesiace, v júni 2018, sme zaznamenali pokles HbA_{1c} IFCC/DCCT na 6,6 %/8,2 % a pacient bol po doužívaní prandiálneho regulárneho inzulínu prestavený pri body mass indexe 33,5 kg/m² na liečbu inhibítorom dipeptidylpeptidázy linagliptínom a v liečbe bol ponechaný metformín a bazálny humánný inzulín. Pri interpretácii aktuálneho lipidogramu vždy zohľadňujeme aj aktuálnu kompenzáciu DM. Po zlepšení kompenzácie diabetu triacylglyceridy boli 2,11 mmol/l, cholesterol 4,8 mmol/l, LDL-cholesterol 2,89 mmol/l a HDL-cholesterol 0,95 mmol/l. Fenofibrát bol zmenený na atorvastatín v dávke 80 mg. Vo februári 2019 po doužívaní bazálneho humánného inzulínu bola zmena liečby na trojkombináciu perorálnych antidiabetík metformín 500 mg 3-krát denne, linagliptín 5 mg 1-krát denne a gliklazid 30 mg 1-krát denne. V osobnej anamnéze sa pacient lieči tiež na arteriálnu hypertenziu. Dlhodobo užíva beta-blokátor a inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Ako antiagregačnú liečbu po KV príhodách užíva kyselinu acetylsalicylovú 100 mg. Z mikrovaskulárnych komplikácií je prítomná symetrická distálna diabetická polyneuropatia.

V októbri 2019 bol vzhľadom na nemožnosť redukcie telesnej hmotnosti a s cieľom zníženia kardiovaskulárneho rizika pri HbA_{1c} IFCC/DCCT 6,9 %/8,5 % a BMI 33,3 kg/m² pacient nastavený na liečbu semaglutidom 1-krát týždenne podkožne do brucha a v liečbe bol ponechaný metformín 850 mg 3-krát denne a gliklazid 30 mg 1-krát denne. Po pol roku, v máji 2020, sme zaznamenali pokles telesnej hmotnosti o 14 kg a pokles HbA_{1c} IFCC/DCCT na 5,3 %/7 % a z liečby bol skusmo vysadený gliklazid 30 mg. Avšak v novembri 2020 pri HbA_{1c} IFCC/DCCT 6,3 %/7,9 % a telesnej hmotnosti 96 kg bol gliklazid v dávke 30 mg znovu vrátený do liečby so zlepšením kompenzácie ochorenia do cieľových hodnôt liečby pri selfmonitoringu preprandiálnych aj postprandiálnych glykémií.

V tabuľkách 1, 2 a 3 uvádzame antropometrické a laboratórne parametre.

Tab. 1: Antropometrické parametre

	v čase prvovýšetrenia február 2018 IIT + metformín	jún 2018 metformín + gliklazid + linagliptín + baz. inzulín	február 2019 metformín + gliklazid + linagliptín	október 2019 metformín + gliklazid + semaglutid	máj 2020 metformín + gliklazid + semaglutid
výška (cm)	180	180	180	180	180
hmotnosť (kg)	92	108	102	108	94
obvod pásu (cm)	92	–	–	–	–
BMI (kg/m ²)	28,4	33,3	31,4	33,3	29,63
TK (mm/Hg)	120/80	120/80	125/80	120/80	120/70

BMI – body mass index; TK – krvný tlak

Tab. 2: Laboratórne parametre

	v čase prvovýšetrenia február 2018 IIT + metformín	jún 2018 metformín + gliklazid + linagliptín + baz. inzulín	február 2019 metformín + gliklazid + linagliptín	október 2019 metformín + gliklazid + semaglutid	máj 2020 metformín + gliklazid + semaglutid
glykémia nalačno (mmol/l)	24,4	9,5	8,3	12,5	7,6
HbA _{1c} (IFCC/DCCT) (%)	14,9/15,8	6,6/8,2	8,1/9,6	6,9/8,5	5,3/7
cholesterol (mmol/l)	11,4	4,8	2,5	3,1	2,3
HDL-cholesterol	0,86	0,95	0,74	0,69	0,94
LDL-cholesterol	5,89	2,89	0,67	–	1,08
TAG	18,48	2,11	2,39	3,04	0,62

HDL – lipoproteín s vysokou hustotou; LDL – lipoproteín s nízkou hustotou; TAG – triacylglyceroly

Tab. 3: Laboratórne parametre

	v čase prvovýšetrenia február 2018 IIT + metformín	jún 2018 metformín + gliklazid + linagliptín + baz. inzulín	február 2019 metformín + gliklazid + linagliptín	október 2019 metformín + gliklazid + semaglutid	máj 2020 metformín + gliklazid + semaglutid
kreatinín (μmol/l)	63	93	75	80	72
cl. kreat. kalkul. (ml/s)	–	1,41	–	1,68	1,71
ALT (μkat/l)	0,67	0,76	1,11	1,1	0,68
GMT (μkat/l)	0,87	0,61	0,78	0,99	0,46

ALT – alanín-aminotransferáza; GMT – glutamyltransferáza

Diskusia

Pacient od diagnózy ochorenia sa dlhodobo snaží o optimalizáciu životného štýlu. Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je potrebné posúdiť kardiovaskulárne (KV) riziko pacienta, resp. či má prítomné KV postihnutie, chronické ochorenie obličiek alebo srdcové zlyhávanie. Náš pacient je s anamnézou KV príhod, a tak prioritou jeho liečby je významné zníženie kardiovaskulárneho rizika, okrem redukcie telesnej hmotnosti, a preto sme ako liek voľby v roku 2019 zvolili GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorového agonistu semaglutid, ktorý podľa výsledkov štúdie SUSTAIN 6 významne znižuje riziko KV udalostí počas dvoch rokov.³ K antidiabetikám s najviac preukázaným efektom na redukciiu telesnej hmotnosti patria gliflozíny a agonisty GLP-1 receptora. Inhibítory DPP-4 a metformín sú v tomto smere neutrálne. Naopak k antidiabetikám s potenciálom nárastu telesnej hmotnosti patria inzulíny, deriváty sulfonylurey, deriváty meglinidu a thiazolidindióny.⁴ Deriváty meglinidu a thiazolidindióny sa v súčas-

nosti používajú zriedka. U pacientov s DM 2. typu a obezitou, ako je náš pacient, je výhodná liečba GLP-1 analógmi, po ktorých bol zaznamenaný väčší pokles telesnej hmotnosti ako po liečbe inhibítorom dipeptidylpeptidázy (DPP-4).

Semaglutid je dlhodobý pôsobiaci GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorový agonista, ktorý sa podáva jedenkrát do týždňa, prvý mesiac v dávke 0,25 mg a potom v dávke 0,5 mg podkožne ako prídavná liečba u nášho pacienta k metformínu a derivátu sulfonylurey gliklazidu. Dávka lieku semaglutidu sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla. Pôsobí komplexne na zníženie glykémie nalačno ako aj postprandiálne a plný účinok lieku sa objavuje do dvoch týždňov. GLP-1 analógy, v porovnaní s inými skupinami liekov s výnimkou inzulínu, prejavujú najsilnejší efekt na pokles glykémie, pričom tento pokles je závislý od hodnoty glykémie. Čím je glykémia vyššia, tým je účinok silnejší a naopak.⁶ Semaglutid preto nezvyšuje riziko hypoglykémii, znižuje riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie a má tiež nefroprotektívny efekt. Redukcia telesnej hmotnosti (centrálnej vnútrobrušnej obezity)

Tab. 4: Rizikové faktory ovplyvňujúce prevalenciu nadváhy a obezity⁵

1. chronický stres	11. jojo efekt	21. socioekonomický status	31. tradícia
2. emočné prejedanie sa	12. fyzická pasivita	22. vplyv pohlavia	32. migrácia
3. nepravidelné stravovanie	13. fajčenie	23. etnicita	33. lieky
4. kvantitatívne stravovanie energetická hodnota jedál	14. častý a nadmerný konzum alkoholu	24. opakované materstvá	34. degeneratívne zmeny pohybového aparátu
5. kvalitatívne zloženie jedál	15. nedostatočný pitný režim	25. vysoká pôrodná hmotnosť	35. zvyškový chrup
6. nevhodné poradie jedál (nevhodná kombinácia)	16. atrofia kostrového svalstva	26. nedostatočná dĺžka kojenja	36. dosolovanie jedál, konzervanty, aditíva
7. individuálny bazálny metabolizmus	17. úbytok hnedého tukového tkaniva	27. prekrmenie do 3 rokov života	37. neovládanie cieľových hodnôt liečby
8. frekvencia príjmu jedál	18. genetická predispozícia	28. vzdelanie	38. neindividuálny prístup
9. kultúra stolovania	19. stúpajúci vek	29. urbanizácia	39. nereálne ciele
10. rôzne poruchy spánku a tvorby metatonínu	20. westernizácia životného štýlu a reklama	30. odlišný ideál krásy tela muža a ženy v kultúrach	40. nevhodná diéta 41. mikrobiom 42. organické polutanty 43. endokrinné disruptory

pozitívne vplýva na zlepšenie hodnôt krvného tlaku, čo vedie k ochrane obličiek. Agonisty GLP-1 receptorov prispievajú tiež k úprave lipidogramu, tabuľka 2 – príklad náš pacient. Priaznivý účinok sa prejavuje aj na cievnu výstelku. V štúdiách na zvieratách znižovali zápalový proces v cievnej stene, tiež znižovali aktiváciu trombocytov.⁷

Semaglutid predstavuje vzhľadom na injekčnú aplikáciu len jedenkrát do týždňa pohodlie pre pacienta. Dlhodobé pôsobiaci GLP-1 receptorový agonista semaglutid potláča vylučovanie glukagónu z A buniek pankreasu po perorálnom príjme sacharidov, spomaľuje vyprázdnenie žalúdka, navodzuje pocit sýtosti a stimuluje vylučovanie inzulínu v závislosti od hladiny glykémie. Spomaľovanie vyprázdnenia žalúdka znižuje výkyvy postprandiálnej glykémie, čo má vplyv na čiastočné obnovenie endogénnej sekrécie inzulínu. Agonisty GLP-1 receptorov komplexným mechanizmom spomaľujú progresiu aterosklerózy a majú priaznivý vplyv na ochranu funkcie B buniek pankreasu.

Záver

Liečba dlhodobou pôsobiace GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorovým agonistom semaglutidom podávaným jedenkrát do týždňa podkožne sa ukázala ako účinná. Po šiestich mesiacoch viedla k zlepšeniu glykemickému kontrole do optimálnych hodnôt a k poklesu telesnej hmotnosti u pacienta. V priebehu pokračujúcej liečby semaglutidom očakávame udržanie poklesu telesnej hmotnosti bez jojo efektu. Náš pacient je s anamnézou KV príhod, a tak prioritou jeho liečby je významné zníženie

ženie kardiovaskulárneho rizika, okrem redukcie telesnej hmotnosti.

Literatura

- Schröner, Z. Porovnanie kardiovaskulárnych štúdií s GLP 1 RA a ich implikácia do klinickej praxe. Diab Obez 20, 39: 51–55, 2020.
- Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2020 – 31. 5. 2020, indikačné obmedzenia. (online: www.health.gov.sk)
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375: 1834–1844, 2016.
- Fábryová, L., Holéczy, P. et al. Diabesity. Diabetes a obezita nerozlučné dvojčiky. Brno: Facta Medica, 2019.
- Buková, L., Galajda, P., Mokáň, M. Ako dlhšie žiť a pomalšie starnúť. Martin: Quick Print, 2018.
- Martinka, E. Terapie pacienta s cukrovkou 2. typu. I. časť – agonisty GLP-1 receptorov. Diaspektrum IX, mimoriadne číslo: 10–13, 2020.
- Tkáč, I. Agonisty GLP-1 receptorov: antidiabetiká s antiaterogénnym účinkom. AtheroRev 5, 3: 181–184, 2020.

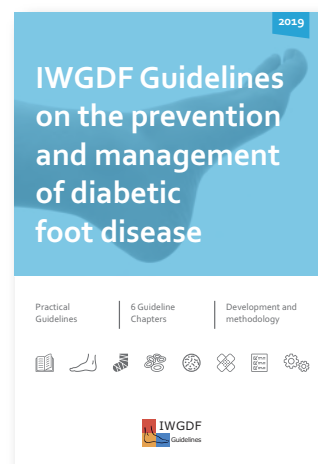
MUDR. LINDA BUKOVÁ, PhD.
Interná klinika FNŠP F.D.R.
Diabetologická ambulancia
Nám. L. Svobodu 1
974 00 Banská Bystrica
e-mail: linda.bukova@gmail.com

Publikováno se svolením časopisu Kazuistiky v diabetologii.

Konference o hojení ran představila nová IWGDF guidelines prevence a péče o diabetickou nohu

Mezinárodní pracovní skupina pro diabetickou nohu (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) již řadu let vytváří mezinárodní doporučení prevence a péče o diabetickou nohu. Je určena poskytovatelům zdravotní péče a cílem je snížit hrůzné dopady důsledků syndromu diabetické nohy na jednotlivé pacienty i celou společnost. Vychází důsledně z medicíny založené na důkazech a reprezentuje práci téměř stovky specialistů s mezinárodním věhlasem. Doporučení jsou pravidelně aktualizována a překládána do řady jazyků, včetně češtiny.

Naposledy byly tyto guidelines aktualizovány v roce 2019, v současné době pracuje tým českých odborníků na jejich vydání také v národním jazyce. V originálním znění jsou volně dostupné na internetových stránkách IWGDF (www.iwgdguidelines.org).



Guidelines mají několik částí, základem jsou Praktická doporučení prevence a léčby diabetické nohy, samostatné části jsou věnovány prevenci ulcerací, odlehčení končetiny, managementu ischemické choroby dolních končetin, infekci rány, podpoře hojení, klasifikaci ulcerací a metodologii.

Podrobněji byla tato doporučení představena na konferenci uspořádané společně Podiatrickou sekcí ČDS a Českou společností pro léčbu ran (ČSLR), který se konal v podobě webináře 22. ledna 2021. Přední čeští odborníci – prof. Alexandra Jirkovská, MUDr. Michal Dubský, MUDr. Vladimíra Fejfarová, plk. MUDr. Radek Doležel a MUDr. Věra Adámková – ve svých přednáškách představili jak nová Guidelines IWGDF, tak se věnovali dalším aspektům prevence a léčby diabetické nohy – lokální terapii, antibiotické léčbě, NPWT i omezením, která pro léčbu pacientů se syndromem diabetické nohy přinesla opatření v souvislosti s covid-19.

Obr. 1a: Webinář uspořádala společně ČSLR a Podiatrická sekce ČDS



Obr. 1b: Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. představuje Guidelines IWGDF



Prevence syndromu diabetické nohy

Klíčová doporučení prevence syndromu diabetické nohy z nových Guidelines IWGDF jsou podle prof. Alexandry Jirkovské identifikace pacientů rizikových pro vznik diabetické nohy a jejich dispenzarizace, edukace pacientů i jejich pečovateli v prevenci ulcerací, zajištění nošení vhodné obuvi a léčba rizikových faktorů.

Stratifikační systém rizika řadí pacienty v riziku do čtyř kategorií a doporučuje každé kategorii různou frekvenci kontrol. Nemocní zařazení do kategorie 0 (velmi nízké riziko) jsou reprezentováni diabetiky bez ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a bez ztráty protektivního čítí (LOPS). U těchto pacientů stačí frekvence kontrol 1× ročně. Každých 6–12 měsíců by měli být kontrolováni pacienti v nízkém riziku (kategorie 1), tedy nemocní, u nichž se již vyvinula porucha čítí nebo mají ICHDK. Ve středním riziku (kategorie 2) s doporučenou frekvencí kontrol jednou za 3–6 měsíců jsou pacienti, kteří mají kombinaci dvou z poruch – ICHDK, deformita nohy nebo LOPS. Vysoké riziko (kategorie 3, doporučené kontroly za 1–3 měsíce) je referováno u pacientů s LOPS nebo ICHDK, kteří současně v minulosti již měli diabetickou ulceraci, jsou po amputaci nebo mají konečné stadium onemocnění ledvin.^{1,2,3}

Jestliže pacienti v nižších kategoriích rizika mohou být ošetřeni u podiatricky školených pedikérů, dispenzarizace pacientů v nejvyšší kategorii rizika by měla být vyhrazena specializovaným podiatrickým ambulancím a měla by zahrnout integrovanou péči o nohu (léčba rizikových faktorů a profesionální ošetření), ale i kontrolu nošení vhodné obuvi a strukturovanou edukaci v péči o nohy a diabetes mellitus.

Pacienti v rizikové kategorii 1–3 by měli být vedeni k tomu, aby si denně kontrolovali stav nohou i vnitřku obuvi, řádně o ně pečovali (opatrné sušení po mytí, promazávání, vhodná pedikúra). U osob ve středním a vysokém riziku je doporučeno každodenní domácí monitorování kožní teploty nohou (samotnými pacienty). Cílem je včas zachytit známky zánětu. Pokud je teplotní rozdíl mezi chodidly během dvou po sobě následujících denních měření větší než 0,5–1 stupeň Celsia, měl by pa-

Tab. 1: Klasifikace závažnosti infekce nohy dle IGDF^{3,4}

stupeň	klinická klasifikace	definicepočet pacientů
1	neinfikovaná	bez známek lokální nebo systémové infekce ^a
2	mírná	subkutánní lokální infekce (bez známek systémové infekce) ^b
3	středně závažná	hlubší lokální infekce (bez známek systémové infekce) ^c
4	závažná	lokální + systémová infekce ^d

Pokud infekce zasáhne kost (osteomyelitida), je uvedený stupeň označován jako 3O nebo 4O.

^aZa infekci je považováno, pokud jsou přítomny alespoň dva příznaky infekce: místní otok nebo indurace, erytém v okolí rány větší než 0,5 cm², místní brnění nebo bolest, lokální zvýšení teploty kůže, hnisavá sekrece.

^bHloubka infekce nepřesahuje subkutánní vrstvu a erytém nepřesahuje více než 2 cm od okraje rány.

^cInfekce způsobuje erytém větší než 2 cm od okraje rány a/nebo jsou zasaženy hlubší tkáně než podkožní (svaly, šlachy, klouby, kost).

^dInfekce nohy syndromem systémové zánětlivé odpovědi (SIRS): teplota nad 38 st. C nebo pod 36 st. C, tachykardie nad 90 tepů/min, tachypnoe nad 20 dechů/min nebo PaCO₂ pod 4,3 kPa (32 mmHg), leukocytóza nad 12 000/mm³ nebo pod 4 000/mm³ nebo nad 10 % nezralých forem (splněny musí být více než 2 známky).

cient omezit pohybovou aktivitu a konzultovat odborníka.^{2,3}

U osob s nízkým a středním rizikem je doporučeno cvičení nohou a zvýšení tělesné aktivity (především chůze) pro prevenci ulcerací a snížení příznaků neuropatie a rizika deformit nohy. Za bezpečné je u této skupiny diabetiků považováno zvýšení chůze o 1 000 kroků za den, současně by tyto pacienti měli provádět pravidelnou kontrolu pokožky nohou, známek případného preulcerózního poškození a nosit vhodnou obuv.^{2,3}

Velký význam v doporučeních je věnován významu strukturované edukace. Ta by měla být opakovaná, zahrnovat praktický nácvik a zpětnou vazbu a její součástí by vždy mělo být motivování pacienta a posilování jeho adherence k sebepečí a léčbě.³ Tematicky by měla zahrnout informace o ulceracích, nošení vhodné obuvi, kontrole nohou a principech hygieny nohou a také, pro které problémy je třeba vyhledat profesionální pomoc.²

Infekce u syndromu diabetické nohy

Infekce při syndromu diabetické nohy je nejčastější příčinou hospitalizace pro komplikace diabetu a současně nejčastější příčinou amputací. Guidelines IWGF nabízí celkem 27 komentovaných doporučení.

Nově je definována také klasifikace infekce (viz tab. 1).

U diabetiků se závažnou infekcí nohy (nebo středně závažnou infekcí spojenou s relevantními komorbiditami) je třeba zvážit hospitalizaci. V případech nejednoznačného výsledku vyšetření u diabetiků s podezřením na infekci nohy je doporučeno zvážit vyšetření CRP, sedimentace erytrocytů, ev. prokalcitonin.

V případě podezření na osteomyelitidu je doporučen probe to bone test (zjištění kosti na spodině rány pomocí sondy), vyšetření zánětlivých markerů (FW nebo CRP a/nebo prokalcitonin) a RTG vyšetření nohy. Pokud výsledek RTG vyšetření je nejasný, je možné využít MR, SPECT-CT, ev. PET-CT. Pokud je to možné, je u diabetiků s podezřením na osteomyelitidu nohy doporučeno odebrání kostního vzorku ke kultivaci.

Terapie infekce měkkých tkání v případě SDN by měla probíhat pomocí antibiotik, které mají doloženu účinnost v kon-

trolovaných klinických studiích. Guidelines IWGDF zmiňuje jmenovitě jako možnou volbu peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, metronidazol (v kombinaci), klindamycin, linezolid, daptomycin, fluorochinolony nebo vankomycin, nikoli však tetracykly. U mírné a střední infekce je obvykle účinná perorální ATB léčba. Úvodní antibiotická terapie u **těžké** infekce diabetické nohy by měla být parenterální, až v případě zlepšování pacienta by mělo být přistoupeno k perorální terapii. Ani v případě mírné infekce není doporučena antibiotická léčba topickými přípravky. Preventivní léčba antibiotiky u pacientů bez systémové či lokální infekce není doporučena.⁴

V guidelines IWGF není pro léčbu infekce u diabetických ulcerací rutinně doporučena hyperbarická oxygenoterapie, granulocyty stimulující faktor, topická antiseptika, krytí se stříbrem, medem a NPWT.⁴

Ischemická choroba dolních končetin a diabetická ulcerace

I v případě, že pacient nemá přítomnou ulceraci nohy, je doporučeno každoroční vyšetření ischemické choroby dolních končetin. V případě přítomnosti diabetické ulcerace je krom klinického vyšetření zdůrazněn význam vyšetření ABI, TBI a TcPO₂. Doporučeným klasifikačním systémem pro stratifikaci rizika amputace je WIfI.

V případě, že se vřed na noze u diabetika s ICHDK nehojí při optimální péči více než 4–6 týdnů, měla by být zvážena angiografie a revaskularizační výkon.

Součástí péče by mělo být dle guidelines IWGDF standardní ovlivnění kardiiovaskulárního rizika zahrnující nekouření, terapii hypertenze, kontrolu glykemie a dyslipidemie (statiny) a nízkou dávku antiagregancií (klopidogrelu nebo aspirinu).

Opatření na podporu hojení diabetických ulcerací

Část guidelines IWGDF, věnovaná opatřením na podporu hojení diabetických ulcerací, je v materiálu IWGDF reprezentována 13 opatřeními. Podrobněji je na konferenci věno-

Obr. 2: Stanovení rizika amputace pomocí Wifl klasifikace⁶

Component	Score	Description
W (Wound)	0	No ulcer (ischemic rest pain)
	1	Small, shallow ulcer on distal leg or foot without gangrene
	2	Deeper ulcer with exposed bone, joint or tendon ± gangrenous changes limited to toes
	3	Extensive deep ulcer, full thickness heel ulcer ± calcaneal involvement ± extensive gangrene
I (Ischemia)		ABI Ankle pressure (mmHg) Toe pressure or TcPO ₂
	0	≥0.80 >100 ≥60
	1	0.60-0.79 70-100 40-59
	2	0.40-0.59 50-70 30-39
	3	<0.40 <50 <30
fl (foot infection)	0	No symptoms/signs of infection
	1	Local infection involving only skin and subcutaneous tissue
	2	Local infection involving deeper than skin/subcutaneous tissue
	3	Systemic inflammatory response syndrome

vané syndromu diabetické nohy rozebral MUDr. Michal Dubský.⁸

Při čištění rány dávají guidelines přednost ostrému débridementu. Podle mínění odborníků je pro upřednostnění jiného typu débridementu nedostatek důkazů. Odstranění fibrinových náletů, nekrotické tkáně a kalusu obklopujícího diabetickou ulceraci je nezbytné, nutné je přihlédnout k relativním kontraindikacím.¹⁰

Lokální krytí rány by měla být vybírána přednostně podle možnosti kontroly exsudátu, pohodlí pacienta a jeho ceny. Krytí s povrchovými antimikrobiálními prostředky, pokud je jejich jedinou indikací urychlení hojení rány, by neměla být používána.

Hyperbarická terapie by měla být zvážena jako doplňková terapie u pacientů s nehojícím se vředem ischemické etiologie (navzdory maximální péči).

Doporučení IWGDF z roku 2019 nedoporučuje lokální kyslíkovou terapii jako primární ani doplňkovou terapii u diabetických ulcerací (včetně nehojících se) pro nejednoznačné výsledky klinických studií.¹⁰ Dr. Dubský však zmínil mezinárodní multicentrickou, dvojité zaslepenou randomizovanou klinickou studii publikovanou v roce 2020, která pozitivní výsledky lokální kyslíkové terapie potvrzuje a doporučil lokální léčbu kyslíkem jako doplněk nejlepšího standardu péče u diabetických ulcerací, včetně těch, které jsou obtížně léčitelné.^{8,11}

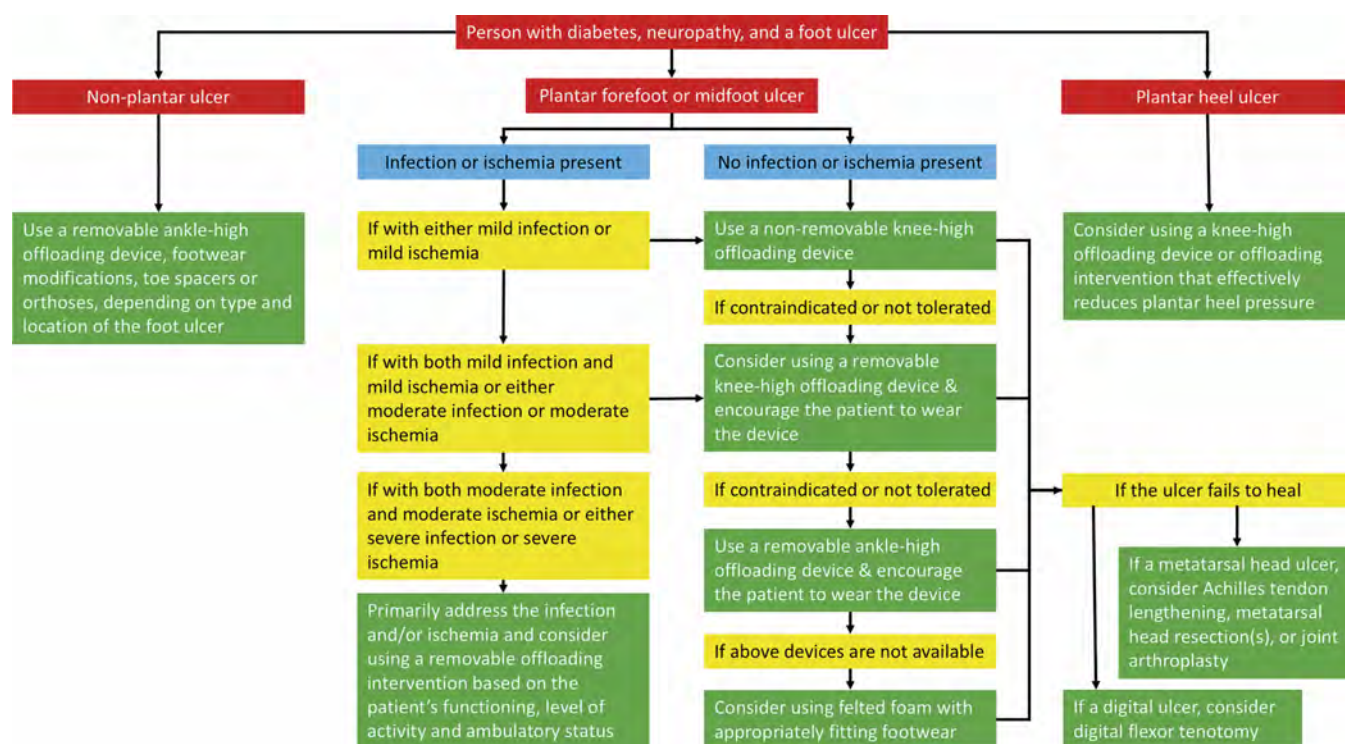
Mezinárodní, multicentrická, dvojité zaslepená studie (NCT02326337) hodnotila efektivitu léčby lokálním kyslíkem u pacientů s diabetickými vředy nehojícími se při standardní terapii.

Ve studii bylo (po randomizaci) zařazeno 73 pacientů, 89 % byli diabetici 2. typu (ostatní 1. typu).

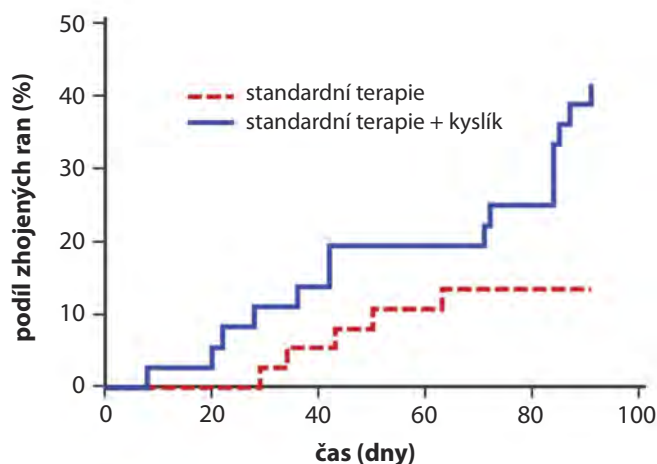
Pacienti byli randomizováni do dvou skupin, první byla ke standardní terapii přidána léčba lokálním kyslíkem, v druhé (kontrolní) skupině byla kyslíková terapie nahrazena shame terapií (pouze vzduch, nikoli kyslík). Za primární cíl studie byl určen procento vředů, které byly kompletně zhojeny během 12 týdnů studie.

V aktivním rameni (kyslík) bylo dosaženo zhojení u 41,7 % ulcerací, ve srovnání s 13,5 % v kontrolní skupině. Rozdíl ve výsledku prokázal OR 4,57 (97,8 % CI 1,19–17,57, $p=0,01$), po úpravě na UTC klasifikaci pak 6 (97,8 % CI 1,44–24,93, $p=0,004$). Při hodnocení po 12 měsících činilo procento uzavřených ran v aktivně léčené skupině 56 % ve srovnání s 27 % v kontrolní skupině ($p=0,013$). Výsledky i design studie jsou však nadále diskutovány.^{12,13}

Obr. 3: Doporučené schéma odlehčení v terapii pacienta s diabetickou ulcerací na noze dle IWGDF⁷



Obr. 4: Procento zhojených vředů ve studii s podáním lokálního kyslíku¹¹



Podtlaková terapie (NPWT) je v doporučeních IWGDF určena jako doplňková léčba u diabetiků s pooperační (chirurgickou) ránou na noze (nikoli však v případě u nechirurgických ran).¹⁰

Ze v současné době dostupných důkazů daných klinickými studiemi vyplývá, že preparáty z placenty mohou příznivě ovlivnit hojení ulcerací a jejich užití by mělo být zváženo. Nejsou důkazy pro preferenci některého z těchto preparátů. Důkazy pro použití látek, měnících biologii rány (růstové faktory, autologní destičkové gely, splitované kožní štěpy, ozon ad.) ani modifikace rány mechanickými a fyzikálními prostředky (magnetismus, ultrazvuk, ad.) nejsou dle guidelines dostatečné. Užití kombinace autologních leukocytů, destiček a fibrinu je možné zvážit pro doplňkovou léčbu neinfikovaných špatně se hojících diabetických ulcerací.^{8,10}

Literatura

- Schaper, N. C., Netten, J. J., Apelqvist, J. et al.; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3266, 2020.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J. et al.; IWGDF Editorial Board. IWGDF Guidelines on the prevention and management of the diabetic foot disease. (IWGDF Guideline) IWGDF, 2019. (online: www.iwgdfguidelines.org) [cit. 23. 1. 2021]
- Jirkovská, A., Koliba, M. Co přináší nová KDP syndromu diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Lipsky, B. A., Senneville, E., Abbas, Z. G. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3280, 2020.
- Hinchliffe, R. J., Forsythe, R. O., Apelqvist, J. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3276, 2020.
- Mills, J. L. Sr., Conte, M. S., Armstrong, D. G. et al.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 59, 1: 220–234, 2014.
- Bus, S. A., Armstrong, D. G., Gooday, C. et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3274, 2020.
- Dubský, M., Wosková, V. Nová EBM v lokální terapii syndromu diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Vas, P., Rayman, G., Dhatriya, K. et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3284, 2020.
- Rayman, G., Vas, P., Dhatriya, K. et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3283, 2020.
- Frykberg, R. G., Franks, P. J., Edmonds, M. et al.; TWO2 Study Group. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care* 43, 3: 616–624, 2020.
- Löndahl, M. Number eight in the service of diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Care* 43, 3: 515–517, 2020.
- Liakos, A., Liakopoulou, P., Tzapas, A. Cyclical pressurized topical wound oxygen therapy increased healing of refractory diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med* 172, 6: JC27, 2020.
- Fejfarová, V. Novinky z D-foot, EWMA se zaměřením na covid epidemii a syndrom diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Doležel, R., Jirkovská, J. Chirurgická péče o rány u syndromu diabetické nohy v době covidu. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Adámková, V. ATB strategie v léčbě infekčních komplikací syndromu diabetické nohy v ambulantní sféře. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]

anotace



Jiří Kettner, Josef Katzner a kolektiv

Akutní kardiologie

Třetí, přepracované a doplněné vydání *Akutní kardiologie* obsahuje celkem 26 kapitol, které jsou věnovány hlavním diagnózám a stavům v akutní kardiologii. Oproti předcházejícímu vydání z roku 2017 byly všechny kapitoly doplněny o nové poznatky a řada z nich aktualizována podle nových guidelines Evropské kardiologické společnosti. Třetí vydání obsahuje i zcela nové kapitoly.

Editori zachovali praktický kapesní formát s heslovitým uspořádáním textu s důrazem na přehledné tabulky, schémata a obrázky. Čtenář se tak snadno, rychle a srozumitelně orientuje v diagnostice, diferenciální diagnostice, vyšetřovacích metodách a základní i následné léčbě akutních stavů v kardiologické medicíně.

Kniha je určena lékařům a sestřím pracujícím na koronárních jednotkách, jednotkách intenzivní péče, urgentních příjmech nemocnice, ale i lékařům na interních odděleních a všem, kdo mají zájem o kardiologii a intenzivní péči.

Grada Publishing, 3. vydání, 2021, 804 stran, 107×180 mm, ISBN 978-80-271-3096-2, 990 Kč
(k objednání na www.grada.cz)

Pneumónia pri infekcii covid-19 a prebudená pneumotoxicita liekov

Ivan Tudík, Hana Branná, Šárka Chýlková, Renata Konstankiewiczová

Sanatorium Jablunkov, a.s.

Súhrn

Na rozsiahlom rádiologickom náleze sprevádzajúcom pneumóniu pri infekcii covid-19 sa môže podieľať aj pneumotoxicita niektorých liekov na komorbiditu pacienta ako jeden z dôsledkov zložitej interakcie medzi vírusom a hostiteľom. Na pneumotoxicitu musíme myslieť hlavne u niektorých antireumatík (DMARDs – metotrexát, sulfasalazín, mesalazín), antibiotík (dlhodobo podávaný nitrofurantoin), antiarytmík (amiodarón) a u niektorých skupín liekov (inhibítory EGFR). Upozorňujeme na možnosť tvorby antifosfolipidových protilátok u pacientov s infekciou covid-19, čo kompromituje podávanie nových perorálnych antikoagulancií (NOAC). Na pneumotoxicitu myslíme hlavne v prípadoch, ak nedochádza k regresii v rádiologickom náleze v dlhšom časovom horizonte, nález nemá typický charakter alebo dochádza k jeho progresii a zároveň máme zvládnutú sekundárnu superinfekciu. Lieky s malým stupňom pneumotoxicity (napríklad statiny, ACEi) ponechávame v liečbe, ale v individuálnych prípadoch musíme zvážiť prerušenie podávanej terapie. K pôvodnej liečbe je možné sa vrátiť po ukončení infekcie, ale za starostlivejšieho sledovania pacienta.

Summary

Pneumonia in COVID-19 infection and awakened pneumotoxicity of drugs

The pneumotoxicity of some of the patient's comorbidity drugs may also contribute to the extensive radiological findings accompanying pneumonia in COVID-19 infection. Pneumotoxicity, which may be a consequence of the complex interaction between the virus and the host, must be considered mainly for some anti-rheumatic drugs (DMARDs – methotrexate, sulfasalazine, mesalazine), antibiotics (long-term use of nitrofurantoin), antiarrhythmics (amiodarone) and some groups of drugs (EGFR inhibitors). We draw attention to the possibility of the formation of antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 infection, which compromises the administration of new oral anticoagulants (NOAC). We think of pneumotoxicity mainly in cases with no radiological regression in a longer time horizon, where the finding is not typical or its progression occurs, and at the same time we have managed secondary superinfection. Drugs with a low degree of pneumotoxicity (e.g. statins, ACEi) are left in treatment, but discontinuation of therapy should be considered in individual cases. It is possible to return to the original treatment after the end of the infection, but under more careful monitoring of the patient.

Kľúčové slová

- pneumónia
- pneumotoxicita liekov
- covid-19

Keywords

- pneumonia
- pneumotoxicity of drugs
- COVID-19

Úvod

Pneumónia je najzávažnejším prejavom infekcie covid-19 a je dôsledkom interakcie vírusu SARS-CoV-2 s pľúcnyimi tkanivami, krvou, cievami a imunitným systémom pacienta, pričom jeho premrštená a chaotická reakcia (cytokínová búrka, nadmerná akumulácia makrofágov a zápalových buniek), prejavy autoimunity spolu s hyperkoagulačným stavom môžu byť niekedy nebezpečnejšie ako samotná infekcia. Rádiologicky je charakterizovaná obojstranným postihnutím pľúcneho paren-

chýmu, latero-bazálnou distribúciou lézií na skiagrame hrudníka. Časté je dlhé pretrvávajúce reziduálne rádiologické nálezy. Na HRCT pľúc sú typické opacity mliečného skla (GGO) s multifokálnou, periférnou a dorzálnou distribúciou, niekedy obraz „crazy paving“ so zvýraznenými interlobulárnymi a intralobulárnymi líniami, vaskulárnymi dilatáciami, pri dlhšom vývoji sú viditeľné retikulárne, fibrózne zmeny a trakčné bronchiektázie, zriedkavejšie sú aj iné nálezy.³ Infekciou sú ohrození zvlášť pacienti vyššieho veku, ktorí majú často komorbiditu a užívajú celý rad liekov, z ktorých niektoré majú

známy pneumotoxický potenciál.¹¹ CT nález pri postihnutí pľúcneho parenchýmu pri pneumotoxicite nie je špecifický, bývajú zastúpené rôzne vzory, ale relatívne časté sú opacity charakteru mliečneho skla podobne ako pri infekcii covid-19. Tieto lieky sú zverejnené na stránkach www.pneumotox.com, kde sú uvedené jednotlivé pľúcne klinické a rádiologické prejavy pneumotoxicity a tiež častot ich výskytu, od stupňa 1 (veľmi zriedkavé) až po 5 (relatívne časté).² Nad možnosťou, že na rádiologickom obraze participuje okrem pneumónie aj pneumotoxicita niektorého z podávaných liekov, sa musíme zamýšľať hlavne u nálezu, keď:

1. nedochádza k jeho RTG regresii v dlhšom časovom horizonte,
2. nemá typický charakter,
3. dochádza k jeho progresii a zároveň nepredpokladáme alebo máme zvládnutú sekundárnu superinfekciu.

Lieky, u ktorých je pneumotoxicita relatívne častá, je vhodné vysadiť okamžite, u ďalších nie sú jasné odporúčania a preto sa musíme rozhodovať podľa vlastného uváženia. Medzi lieky, u ktorých je pneumotoxicita častá (stupeň 5) a bežne sa s nimi stretávame v praxi, patria niektoré antireumatiká (DMARDs), antiarytmiká a antibiotiká, napríklad metotrexát, amiodarón, nitrofurantoin. Menší stupeň pneumotoxicity vykazujú tiež sulfasalazín a mesalazín. S pneumotoxicitou stupňa 5 sa stretávame tiež u niektorých skupín biologických preparátov ako sú inhibítory TNF alfa a inhibítory EGFR. Zvláštnou skupinou sú statíny a ACE inhibítory, ktoré majú stredne vysoký stupeň pneumotoxicity, ale všeobecne sa odporúča v ich podávaní pokračovať, ak ich mal pacient v liečbe pred infekciou. V prípade prerušenia podávania lieku je možný návrat k pôvodnej medikácii po ústupe infekcie covid-19, ale za starostlivejších kontrol.

Článok je venovaný skráteným kazuistikám pacientov s pneumóniou pri infekcii covid-19, u ktorých sme predpokladali, že na rádiologickom náleze participovala aj pneumotoxicita niektorých liekov a až po ich vysadení došlo k regresii a klinickej úprave. Po každej kazuistike je aj krátka diskusia, aj keď v literatúre a v PubMed je údajov k uvedenej problematike relatívne málo.

Kazuistika 1: metotrexát a sulfasalazín

77-ročný pacient dlhodobo liečený pre reumatoidnú séropozitívnu artritídu (RA) so suspektným postihnutím pľúc, chronickú ICHS, diabetes mellitus (DM) 2. typu a ďalšiu polymorbiditu, prijatý 15. novembra 2020 do spádovej nemocnice pre obojstrannú pneumóniu pri infekcii covid-19 s PCR pozitivitou zo steru. Liečba zahŕňala remdesivír, ATB, kortikoidy, LMWH a pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Pre dýchavicu 4. stupňa musel byť o niekoľko dní rehospitalizovaný, na CT hrudníka boli prítomné opacity charakteru GGO s typickou distribúciou, postihujúce 40 % pľúcneho parenchýmu (obr. 4). Pacient pritom dlhodobo užíval metotrexát a sulfasalazín pre RA, ktoré mu boli ponechané aj v priebehu liečby infekcie covid-19, bral aj prednizón v dávke 10 mg. Pre pretrvávajúcu dýchavicu pri reči a slabosť bol pacient odoslaný na

Obr. 1: Kazuistika 1 – skiagram hrudníka po príchode. Ukončené podávanie metotrexátu a sulfasalazín ponechaný v liečbe



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 2: Kazuistika 1 – progresia nálezu pri ponechaní sulfasalazínu v liečbe



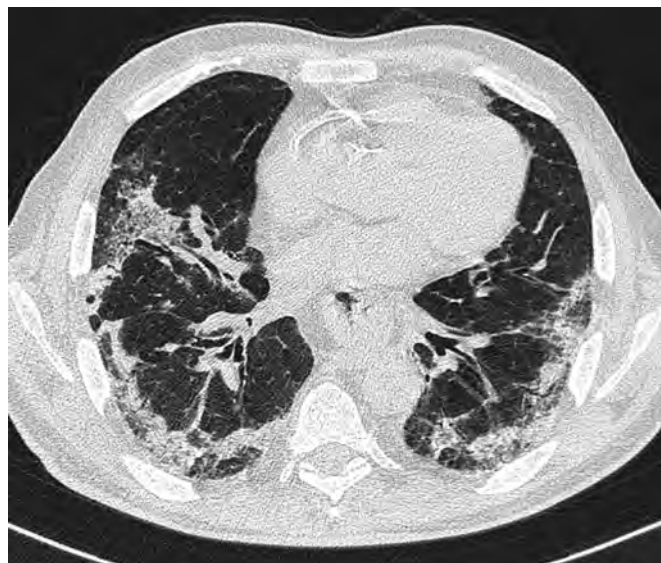
Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 3: Kazuistika 1 – kontrola po 6 týždňoch od ukončenia liečby sulfasalazínom, výrazná regresia



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 4: Kazuistika 1 – CT hrudníka. Opacity mliečneho skla (GGO) v pľúcnom parenchýme, laterálna a dorzálna distribúcia



Zdroj obrázku: archív autora

ďalšiu liečbu k nám. Na príchodovom skiagrame hrudníka (obr. 1) je nález s charakteristickou distribúciou, stredne rozsiahly. Laboratórne prítomná anémia (Hb 107 g/l), ľahká alterácia hepatálnych transamináz. Okamžite sme ukončili podávanie metotrexátu, zvýšili dávky kortikoidov (metylprednizolón 16 mg), sulfasalazín bol ponechaný v liečbe pre artralgie pri RA. Pri kontrole po mesiaci sme ale zistili progresiu na skiagrame hrudníka (obr. 2), preto sme ukončili aj liečbu sulfasalazínom a mierne zvýšili kortikoterapiu (metylprednizolón 24 mg). Po tejto úprave liečby došlo k výraznému zlepšeniu mobility, ústupu dýchavice a dokonca aj artralgií. Po šiestich týždňoch sme dokumentovali výraznú parciálnu regresiu nálezu, aj keď niektoré ťažkosti pacienta pretrvávali.

Diskusia

Metotrexátová pneumotoxická u RA je relatívne častá, postihuje 0,3 až 12,6 % pacientov, častejšie sa vyskytuje u chorých s preexistujúcou pľúcnou chorobou, starších ako 60 rokov, mužského pohlavia a pacientov s diabetes mellitus.⁸ Všeobecne sa odporúča prerušiť podávanie metotrexátu pri infekcii covid-19. Jeho podávanie v kombinácii a vo vyšších dávkach, u kriticky chorých na elimináciu autoimunity a cytokínovej búrky, je možné považovať za experimentálny postup.¹² U ostatných antireumatík (DMARDs) nie je stanovisko jednoznačné. Niektorí autori odporúčajú ponechať kortikoidy, hydroxychloróchin aj sulfasalazín,⁶ ale iní zase prerušiť podávanie liekov ako sú sulfasalazín, metotrexát, leflunomid, imunosupresívne lieky a biologických preparátov iných ako IL-6 receptor inhibítory a JAK inhibítory.¹⁰ Na druhej strane sa skúmal liečivý efekt niektorých antireumatík, ktoré boli používané priamo na liečbu infekcie covid-19 (hydroxychloróchin a tocilizumab). Naša kazuistika a skúsenosti svedčia pre prerušenie podávania metotrexátu aj sulfasalazínu pri terapii infekcie covid-19.

Kazuistika 2: statíny (rosuvastatín)

Pacient, muž, 63 rokov, ktorý prekonal rozsiahlu obojstrannú pneumóniu pri infekcii covid-19 s PCR pozitivitou zo steru zo dňa 5. novembra 2020. Bol prijatý a izolovaný na spádovom internom oddelení, liečba štandardná (LMWH, kortikoidy, ATB – klaritromycín, cefotaxím, oxygenoterapia), ďalej užíval rosuvastatín 10 mg, fenofibrát, allopurinol a po čiastočnom klinickom zlepšení, ale s pretrvávajúcim RTG nálezom, bol pacient odoslaný do ambulantnej starostlivosti. Naďalej užíval prednizón 5 mg. Klinicky pretrvával kašeľ, mierna dýchavica a pridružili sa hemoptýzy, preto po mesiaci od vzniku choroby bol pacient odoslaný spádovým pneumológom k nám s akútnym

Obr. 5: Kazuistika 2 – pretrvávajúce rozsiahle nálezy po pneumónii pri covid-19 infekcii (deň 31), menej typická distribúcia (postihnutie viac horných a stredných pľúcnych polí)



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 6: Kazuistika 2 – parciálna regresia nálezu týždeň po vynechaní statínu (deň 37)



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 7: Kazuistika 2 – kontrola po dvoch mesiacoch od prerušenia podávania statínu



Zdroj obrázku: archív autora

post-covid syndrómom. Na skiagrame hrudníka pretrvával rozsiahly obojstranný nález (obr. 5, deň 31), ktorý nebol úplne typický pre infekciu covid-19, CRP bolo 5 mg/l. V deň prijmu bolo ukončené podávanie rosuvastatínu, ľahko navýšené dávky kortikoidov (metylprednizolón 8 mg) a pridané hemostyptiká. Po týždni liečby hemoptýzy vymizli a na skiagrame hrudníka sme konštatovali jednoznačnú regresiu nálezů (obr. 6, deň 37). Fiberbronchoskopicky boli voľné bronchy, bez známok malignity, nápadná však bola difúzne zmnožená a dilatovaná kapilárna sieť v priedušnici a v bronchiálnom strome obojstranne. Pre podozrenie na vaskulitídu boli odobrané autoprotilátky (ANA, ENA, a-dsDNA, ANCA), ktoré však boli negatívne. Ďalší priebeh bol priaznivý a po dvoch mesiacoch došlo k výraznej rádiologickej regresii s minimálnym reziduálnym nálezom, podávanie kortikoidov bolo ukončené. Pre pneumotoxicku rosuvastatínu svedčila veľmi rýchla regresia nálezů a ústup hemoptýz po jeho vynechaní.

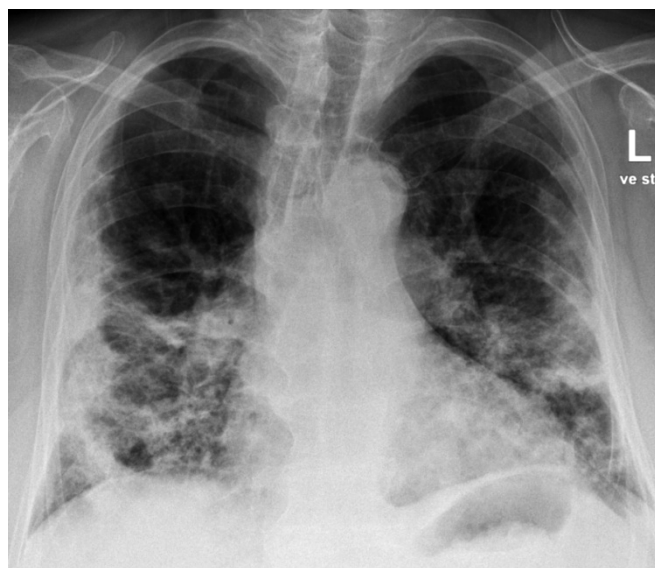
Diskusia

Statíny sa radia medzi lieky so stredným stupňom pneumotoxickosti (stupeň 3), samotný rosuvastatín má stupeň 1. Všeobecne sa odporúča pokračovať v ich užívaní u pacientov, ktorí boli na liečbe pred infekciou covid-19. Výsledky štúdií, ktoré sledovali uvedenú problematiku, nie sú jednoznačné. Francúzska štúdia ukázala horšie výsledky liečby u pacientov s covid-19 a diabetes mellitus 2. typu užívajúcich statíny ako u pacientov, ktorí ich neužívali (28-dňová mortalita: 23,9 % vs. 18,2 %; $p < 0,001$).⁴ Naopak dve čínske štúdie poukázali na nižšiu 28-dňovú mortalitu u pacientov s infekciou covid-19, ktorí statíny užívali oproti tým, ktorí ich nebrali (5,2 % vs. 9,4 a 2,4 % vs. 3,7 %).^{7,14} Záver metaanalýzy 13 štúdií je neutrálny, štúdia nezaznamenala rozdiely vo výsledkoch medzi pacientmi užívajúcimi alebo neužívajúcimi statíny.¹³ Uvedená kazuistika a tiež tri iné naše prípady svedčia pre možnosť, že pneumotoxickosť statínů sa môže podieľať na rádiologickom náleze pri infekcii covid-19.

Kazuistika 3: nové perorálne antikoagulancia (NOAC) a antifosfolipidové protilátky (AFP)

Pacient, 60-ročný muž, s pozitívnou rodinnou anamnézou (otec zomrel na pľúcnu embóliu), s hypertenzívnou chorobou, prekonanou pľúcnou embolizáciou pred dvomi rokmi, vedený ako trombofilný stav s nutnosťou doživotného užívania NOAC. Bol prijatý na spádové interné oddelenie pre infekciu covid-19 s rozsiahlou obojstrannou pneumóniou s pozitívnou PCR zo steru zo dňa 22. decembra 2020. V úvode hospitalizácie mal vysoké CRP (312 mg/l), prekonal paroxysmálnu fibriláciu

Obr. 8: Kazuistika 3 – nález rozsiahlej obojstrannej pneumónie pri infekcii covid-19 (deň 12). Typická distribúcia



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 9: Kazuistika 3 – výrazná parciálna regresia nálezů (deň 54)



Zdroj obrázku: archív autora

predsiení, liečený naďalej NOAC (rivaroxaban), antibiotikami, rekonvalescentnou plazmou, inozínom pranobex (Isoprinosine), oxygenoterapiou. K nám bol odoslaný v 11. deň od PCR pozitIVITY, pre pretrvávajúce dýchavice po minimálnej námahe a dráždivého kašľa. Na príchodovom skiagrame hrudníka (obr. 8) je naďalej rozsiahly nález s typickou distribúciou. U pacienta sme vykonali vyšetrenie AFP, z ktorých vyšiel anti- β 2-glykoprotein IgM mierne pozitívny – 7 U/ml (norma je do 5 U/ml), ostatné AFP boli negatívne. Vzhľadom na závažnosť stavu sme ukončili liečbu NOAC, nasadili LMWH (nadroparín) v terapeutických dávkach, podávali sme kortikoidy – Dexamed 8 mg i.v., neskôr metylprednizolón 8 mg p.o., pre výraznú sínusovú bradykardiu bolo ukončené podávanie beta-blokátoru. Klinický stav sa postupne zlepšoval, avšak ešte mesiac po vzniku infekcie pretrvával intenzívny dráždivý kašeľ, preto bola menená hypotenzívna liečba s vynechaním ACEi (perindopril). Pacient bol postupne mobilnejší, rehabilitoval, zvyšoval záťaž a kašeľ ustúpil. Pred prepustením sme dokumentovali výraznú parciálnu regresiu nálezu (obr. 9), podľa funkčného vyšetrenia pľúc pretrvávala ľahká porucha difúznej kapacity pľúc, laboratórne boli AFP už negatívne, vrátili sme sa preto k podávaniu rivaroxabanu.

Diskusia

Infekciu covid-19 môže sprevádzať pozitivita AFP.^{5,9,15} NOAC sa bežne podávajú na prevenciu a liečbu koagulopatie pri infekcii covid-19, ale neodporúča sa používať ich u pacientov s antifosfolipidovým syndrómom.¹ Zo štúdie skúmajúcej výskyt AFP u 56 pacientov s infekciou covid-19 bol prítomný lupus anticoagulant (LAC) u 45 % pacientov, anticardiolipín (aCL) and anti- β 2-glykoprotein I (a β 2GPI) u 10 % pacientov.⁹ Klinický význam zvýšených AFP u infekcie covid-19 nie je úplne jasný, môže sa jednať o falošnú pozitivitu, napriek tomu sa nedá úplne vylúčiť, že participujú na hyperkoagulačnom stave, a preto je vhodnejšie v indikovaných prípadoch podávať LMWH miesto NOAC. U pacienta sme supponovali aj dráždivý kašeľ pri ACEi, preto sme nahradili preparát inou kombináciou liekov.

Literatúra

1. Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. (online: www.sukl.cz)
2. Pneumotorax. (online: www.pneumotox.com)
3. Awulachew, E., Diriba, K., Anja, A. et al. Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Radiol Res Pract* 2020; 1023506, 2020.
4. Cariou, B., Goronflot, T., Rimbert, A. et al.; CORONADO investigators. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab* 47, 2: 101202, 2021.
5. Connell, N. T., Battinelli, E. M., Connors, J. M. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*, 2020.
6. Dumusc, A., Dan, D. Rheumatology and COVID-19. *Rev Med Suisse* 16, 691–692: 831–834, 2020.
7. Fan, Y., Guo, T., Yan, F. et al. Association of statin use with the in-hospital outcomes of 2019 – coronavirus disease patients: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 7: 584870, 2020.
8. Fragoulis, G. E., Nikiphorou, E., Larsen, J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)* 6: 238, 2019.
9. Harzallah, I., Debliquis, A., Drénou, B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 18, 8: 2064–2065, 2020.
10. Kow, C. S., Hasan, S. S. Pharmacotherapeutic considerations for systemic rheumatic diseases amid the COVID-19 pandemic: more questions than answers. *Drugs Ther Perspect* 1–5, 2020.
11. Koleč, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf, 2017.
12. Safavi, F., Nath, A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with COVID-19. *J Neurol Sci* 415: 116942, 2020.
13. Scheen, A. J. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab* 47, 6: 101220, 2020.
14. Zhang, X. J., Qin, J. J., Cheng, X. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab* 32, 2: 176–187, 2020.
15. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382, 17: e38, 2020.

PRIM. MUDR. IVAN TUDÍK
Sanatorium Jablunkov, a.s.
Jablunkov 442
739 91 Jablunkov

Publikováno se svolením časopisu Kazuistiky v APORL.

Ateroskleróza a doba covidová

Zpráva z 35. konference o hyperlipoproteinemiích (Šobrova dne)

16. června proběhla již 35. konference o hyperlipoproteinemiích, kterou známe pod názvem Šobrův den. Tradičně ji pořádají odborníci z České společnosti pro aterosklerózu a Centra preventivní kardiologie 3. interní kliniky VFN v Praze. Časopis Kazuistiky v angiologii měl tu čest být jedním z mediálních partnerů této akce.

Program konference byl velmi zajímavý a zahrnul několik tematických bloků – aterosklerózu v souvislostech onemocnění covid-19, problematiku PCSK9 inhibitorů v terapii dyslipidemií a dva přednáškové bloky věnované různorodým tématům diagnostiky, terapie a prevence dyslipidemií (familiární hyperlipoproteinemie, aferézy, siRNA ad.). V této zprávě si dovoluji představit některé myšlenky z prvního ze zmiňovaných tematických bloků. Dalších témat se dotkneme v samostatných příspěvcích.

Prevence a léčba kardiovaskulárních onemocnění v době covidové

Jakkoliv je covid-19 tématem dne, neměli bychom zapomínat, že čelíme epidemii aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze, srdečního selhání, diabetu, dyslipidemie i množství chorob s významným zdravotním dopadem, jako je osteopatie, deprese a anxiózně-depresivní syndrom a dalších, které nás zásadním způsobem ohrožují. Covid-19 tak není jediným problémem současné medicíny.

Zkušenosti Centra preventivní kardiologie s prevencí a léčbou kardiovaskulárních onemocnění, stejně jako širší národní i mezinárodní souvislosti, prezentoval na 35. konferenci o hyperlipoproteinemiích profesor Richard Česka. Upozornil na to, že epidemie a protiepidemická opatření změnila chování pacientů i lékařů. V průběhu několika vln došlo i v ČR k uzavření řady ambulancí, rušení či odkládání pravidelných kontrol pacientů. To bude mít dopad na léčbu a prognózu nemocných. Profesor Česka apeloval na upření pozornosti k úplnému obnovení péče o kardiovaskulární pacienty, dodržování a naplňování guidelines péče a snižování globálního kardiovaskulárního rizika. Spolu s onkologickými onemocněními jsou kardiovaskulární choroby odpovědné, navzdory klesajícímu trendu, u nás každoročně za přibližně 80 000 úmrtí a jakékoliv omezení péče tak může mít významné důsledky.¹ Tento apel zcela koresponduje s výzvami pneumologů, které zazněly na nedávno uskutečněném Setkání pneumologů v Emauzích. Přední specialista pneumologické péče v ČR, prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D. i další odborníci apelovali na důsledné obnovení osobní a přímé péče o pacienty v první linii léčby i u specialistů, potřebě přestat šířit strach mezi pacienty a upnout jejich pozornost k relevantním problémům jejich zdravotního stavu. Je neúnosné, aby pacienti zbytečně umírali na jiné choroby jen proto, že mají covid-19 nebo proto, že se jej obávají.³

Průzkum Evropské kardiologické společnosti provedený ve 141 zemích si vzal za cíl posoudit na základě dotazníkového šetření mezi lékaři, jak pandemická opatření ovlivnila péči o pacienty s akutními koronárními syndromy, konkrétně využití urgentní péče a její včasnost u pacientů s infarktem myokardu. Závěry šetření jsou velmi podnětné, nicméně neobyčejně va-

rovné. V průběhu lockdownů a různých vládních opatření (ve většině referovaných zemí byl zaveden částečný nebo úplný lockdown) došlo k významnému snížení výskytu STEMI. 65,2 % respondentů hlásilo snížení výskytu STEMI o více než 40 % (ve vybraných regionech ale třeba i o 75 %!). Nedá se relevantně předpokládat, že by ubylo případů akutního koronárního syndromu, je tedy pravděpodobné, že pacienti nedorazili z různých příčin na urgentní příjem. A průzkum ukázal, že i ti, kteří do nemocnice dorazili, dorazili později než obvykle (přibližně 60 %), ve značném procentu mimo optimální čas pro provedení PCI nebo trombolýzy. Autoři tohoto průzkumu zaštitěného ESH očekávají, že budoucí dopad na zdravotní stav bude značný.²

Přední americký kardiolog a bývalý komisař FDA varoval v recentní stati (Circulation, květen 2021) těmito slovy: Během uplynulého roku se lékaři i veřejnost zaměřili na pandemii covid-19 a s ní spojené společenské a ekonomické dopady. Jakmile však tato akutní fáze krize pomine, budeme čelit enormní vlně smrti a invalidity v důsledku chronických onemocnění, jejíž vrchol budou tvořit choroby kardiovaskulární.⁴

Rizikové faktory pro těžký průběh onemocnění covid-19 zahrnují obezitu, diabetes mellitus, hypertenzi, srdeční selhání a dyslipoproteinemii. Pacient s metabolickým syndromem je tak současně horkým kandidátem pro těžký průběh onemocnění covid-19. V tomto ohledu má kardiovaskulární prevence, snižování ovlivnitelných rizikových faktorů KV onemocnění, důsledné dodržování kardiologických guidelines a obnovení plné péče o pacienty v kardiovaskulárním riziku zásadní význam.

Literatura

- Česka, R. Prevence v době covidové. Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 16. 6. 2021.
- Pessoa-Amorim, G., Camm, C. F., Gajandragadkar, P. et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 6, 3: 210–216, 2020.
- Vašáková, M. Covid-19, co víme. Přednáška na: XXVI. setkání pneumologů a X. setkání pneumologů a pneumochirurgů. Praha, Emauzský klášter, 3. 6. 2021.
- Califf, R. M. Avoiding the coming tsunami of common, chronic disease: What the lessons of the COVID-19 pandemic can teach us. Circulation 143, 19: 1831–1834, 2021.

Lipidy a covid-19

Lipidy hrají v patofyziologii onemocnění covid-19 významnou roli. Cholesterol v buněčných membránách je nezbytný (krom interakce s ACE2 receptorem) pro proniknutí viru SARS-CoV-2 do buněk. V reakci na infekci buňka snižuje produkci cholesterolu. Současně je známo, že buněčné membrány obézních osob mají větší zastoupení cholesterolu.¹

Vztah infekce SARS-CoV-2 a aterosklerózy definuje několik patofyziologických souvislostí. V případě aterosklerózy se jedná o imunitně podmíněný děj, vystupňovanou zánětlivou reakcí, která sama o sobě může vést k nestabilitě aterosklerotických plátů. Virus sám může svou aktivitou také destabilizovat aterosklerotický plát. Terapeutické prostředky, které snižují zánětlivou reakci a mají imunomodulační efekt (jako jsou například statiny), mohou příznivě ovlivnit nejen aterosklerotický proces, ale i průběh, resp. důsledky infekce SARS-CoV-2.

Je diskutováno několik pravděpodobných mechanismů, pomocí nichž mohou statiny pozitivně ovlivnit riziko těžkého průběhu onemocnění covid-19. Může mezi ně patřit prokazatelný vaskulární efekt statinů, dále jde o imunomodulační efekt statinů a snad i depleci cholesterolu v buněčné membráně.¹ Observační studie každopádně ukazují, že uživatelé statinů mají lehčí průběh a nižší riziko těžkého průběhu nemoci covid-19. Mezi takové patří i studie z čínské provincie Hubei, ve které retrospektivně analyzovali data 13 981 pacientů s covid-19. Z nich 1 219 užívalo za hospitalizace statiny. Autoři studie zjistili, že riziko 28denní úmrtnosti bylo ve skupině pacientů užívajících statiny 5,2 % (0,21 případů/100 osob/dní) a u ostatních pacientů 9,4 % (0,27 případů/100 osob/dní) (upravený poměr rizik 0,58). Data je potřeba podle autorů studie interpretovat opatrně, vzhledem k observačnímu charakteru studie, nicméně se jedná mj. o podpůrný důkaz o bezpečnosti statinové terapie, resp. kombinace statinu s ACEi nebo sartany v léčbě pacientů s covid-19.³

Jak je tomu s inhibitory PCSK9? U nich je prokázán výrazný hypolipidemický efekt, ale jejich podání není spojeno se snížením zánětlivé odpovědi měřené pomocí konvenčních biomarkerů. Přesto se zdá, že i inhibice PCSK9 může mít v kontextu onemocnění covid-19 pozitivní účinky. Předpokládá se, že jsou jen zčásti zprostředkovány vaskulárními a hypolipidemickými účinky, které jsou zásadní pro stabilizaci aterosklerotických plátů, a tím mikro a makrovaskulární efekty. Již delší dobu je známo, že virová infekce (nejen SARS-CoV-2) zvyšuje expresi PCSK9 genů a koncentraci PCSK9 proteinů v buňce.¹

Prof. Vrablík zdůraznil v závěru své přednášky, že pacienti léčení hypolipidemikou, kteří onemocní covid-19, mají pokračovat v nasazené hypolipidemické terapii, přestože infekce sama o sobě má hypolipidemický efekt a vede k poklesu koncentrace plazmatických lipidů. Pravděpodobně se tak děje jako obranný mechanismus proti virové infekci. Doporučil neměnit dávkovací interval a pokračovat v užívání hypolipidemik i v případě vakcinace.¹

Literatura

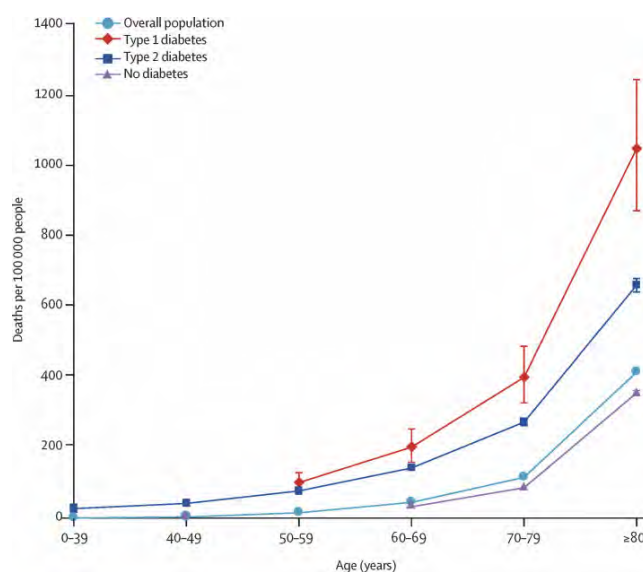
1. Vrablík, M. Dyslipoproteinémie a hypolipidemika v době covidu. Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 2021.

2. Sanders, D. W., Jumper, C. C., Ackerman, P. J. et al. SARS-CoV-2 requires cholesterol for viral entry and pathological syncytia formation. *eLife* 10:e65962, 2021. (online: <https://elifesciences.org/articles/65962>)
3. Zhang, X.-J., Q. J. J., Cheng, X. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab* 32, 2: 176–187, 2020.

Antidiabetika u pacientů s covid-19

V řadě klinických studií i metaanalýz bylo dokladováno, že diabetes mellitus je spolu s obezitou významným rizikovým faktorem pro těžký průběh onemocnění covid-19.^{5,6,7} Diabetik s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním má dramaticky vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních i libovolných příčin, oproti diabetikovi bez manifestního postižení cévní stěny. Aktuální studie ukazují, že diabetici (1. i 2. typu) mají obecně vyšší mortalitu při hospitalizaci s covid-19 (viz obr. 1). Rizikové faktory pro zvýšenou mortalitu v souvislosti s covid-19 se v zásadě shodují s obecnými rizikovými faktory úmrtí diabetiků obecně. Pro diabetiky 1. typu jde o vyšší věk, renální postižení (eGFR) a nedostatečnou kompenzaci (HbA_{1c}). V případě diabetiků 2. typu lze identifikovat dále jako riziko zvýšený BMI a přítomnost kardiovaskulárního onemocnění.^{2–8}

Obr. 1: Zvýšené riziko na úmrtí s covid-19 pro diabetiky v populační studii z Velké Británie⁶



Např. pacienti s diabetem 2. typu mají o 36 % vyšší mortalitu na covid-19, pokud je jejich HbA_{1c} 59–74 mmol/mol, oproti pacientům s HbA_{1c} 48–53 mmol/mol.

Tato data jasně ukazují, že zvýšení rizika úmrtí na covid-19 u diabetiků se v zásadě shoduje s kardiovaskulárními rizikovými faktory obecně, a prevence tedy zahrnuje komplexní změnu životního stylu včetně nekouření, fyzické aktivity a dietních návyků, terapeutickou intervenci zvýšeného krevního tlaku, dyslipidemie, nadváhy/obezity a kompenzaci glykemie.^{6,7} Virus SARS-CoV-2 nám tak říká, že je výhodné udržovat své tělo v dobré metabolické kondici, což platí násobně více, pokud máme diabetes.

Doporučené postupy České pneumologické společnosti k hospitalizační nebo ambulantní léčbě covid-19 uvádějí diabetes mellitus mezi rizikovými faktory těžkého průběhu nemoci, ale k samotné diabetologické léčbě těchto pacientů se nevyjadřují.^{9,10} Aktuální guidelines péče o diabetes mellitus 1. nebo 2. typu České diabetologické společnosti (ČDS) zatím nezahrnují problematiku covid-19 a samostatné doporučení ČDS ani Evropská asociace pro studium diabetu (EASD) zatím nevydaly.

Z populačních studií vyplývá, že pro snížení rizika závažného průběhu covid-19 u diabetických pacientů (DM 1. i 2. typu) je významná dobrá kompenzace diabetu jak před hospitalizací pro covid-19, tak v jejím průběhu. Ukazuje se také pravděpodobný přímý účinek infekce SARS-CoV-2 na funkci beta buněk a opominout nelze ani významný diabetogenní účinek glukokortikoidů, které se ve velké míře užívají při hospitalizaci závažných případů covid-19.

Jaké jsou rozdíly v možnostech terapie diabetiků 2. typu v závislosti na zvolené antidiabetické terapii? V případě mírného průběhu covid-19 je doporučeno pokračovat v zavedené antidiabetické terapii, ovšem s přihlédnutím ke specifickým okolnostem, jakými může být změna v příjmu tekutin a potravy, dehydratace a další. Častější monitoring glykemie by měl být samozřejmostí.^{8,12}

V případě závažné formy covid-19 doporučují někteří autoři u diabetiků 2. typu preferovat inzulinoterapii.^{8,12} Studie naznačují dobré výsledky pro infuze inzulinu u pacientů s kritickým průběhem covid-19.¹⁴

Výhodou metforminu je jeho nízké riziko hypoglykemie, nicméně metformin by měl být vysazen v případě závažné pneumonie, renálního nebo srdečního selhávání pro zvýšené riziko laktátové acidózy. Ze specifické anti-covid-19 terapie potenciálně může interagovat s lopinavirem.

Některé studie naznačující protizánětlivý účinek agonistů GLP-1 receptorů a ochranu plicních funkcí v případě infekcí syncytiální virem a u zvířecích modelů. Pozitivem je také nízké riziko hypoglykemie. Nicméně existuje riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků a především aspirační pneumonie, a proto by měly být vysazeny u pacientů s kritickým průběhem infekce covid-19. Interagovat mohou s atazanavirem.⁸ V populační kohortové studii hodnotící vliv GLP-1 RA, SGLT2 inhibitorů a inhibitorů DPP-4 u pacientů s covid-19 na hospitalizaci a závažnost průběhu onemocnění covid-19 byla prokázána u uživatelů GLP-1 RA a SGLT2 podobá relativní 30denní úmrtnost (3,3 %, resp. 3,7 %, ve váženém vyhodnocení dat), v obou případech byla nižší než u uživatelů DPP-4 inhibitorů. Rizika hospitalizace a nutnosti využití mechanické ventilace byla podobná ve všech skupinách.¹⁸

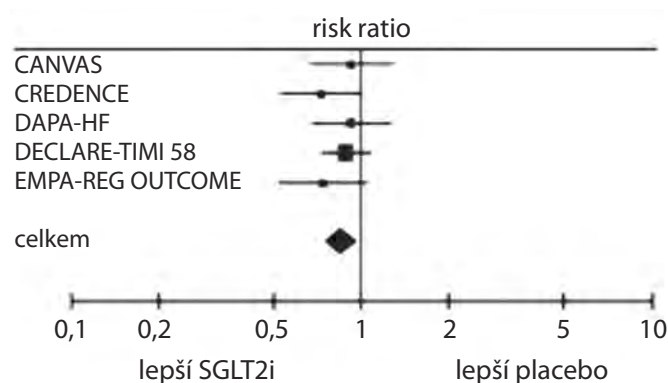
Inhibitory DPP-4 jsou spojeny s nízkým rizikem hypoglykemie a lze je použít i v případě omezení funkce ledvin. V experimentálních studiích prokázaly zmírnění protizánětlivé odpovědi. Rozpustný DPP-4 může působit jako koreceptor pro některé koronaviry, zatím však chybí konkrétní důkazy z klinických studií pro to, že by některé DPP-4 inhibitory snižovaly virulenci.⁸

Pioglitazon má protizánětlivé vlastnosti a na experimentálních zvířecích modelech snižoval zánět plic i fibrózu. Nicméně

jeho užití u pacientů s covid-19 někteří autoři hodnotí jako kontroverzní pro riziko zadržování tekutin a otoku u hemodynamicky nestabilních pacientů.⁸

K možnostem užití SGLT2 inhibitorů u pacientů s covid-19 se vyjádřil ve své prezentaci na Šobrově dnu profesor David Karásek.¹ Připomněl metaanalýzu kardiovaskulárních a renovaskulárních studií s SGLT2 inhibitory, jež vyhodnotila vliv těchto léků na infekce respiračního traktu.¹⁵ Metaanalýza ukázala schopnost SGLT2 inhibitorů snížit riziko infekce dolních cest dýchacích (RR 0,66, 95% CI 0,39–1,13, NS) a signifikantně snížit riziko pneumonie o 15 % (RR 0,85, 95% CI 0,75–0,97) a numericky (byť nikoliv signifikantně) snížit riziko faryngitidy a bronchitidy.¹⁵ Tato skutečnost může být v rámci pandemie covid-19 benefitem této třídy léků.

Obr. 2: Riziko pneumonie a léčba inhibitory SGLT2 v metaanalýze kardiovaskulárních a renovaskulárních studií¹⁵



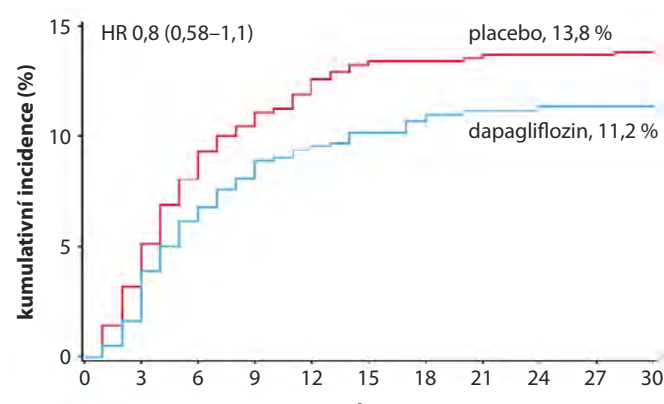
Protizánětlivé účinky SGLT2 inhibitorů mohou být pro infikované pacienty prospěšné, protože by hypoteticky mohly zmírnit cytokinovou bouři. Některé studie ukazují snížení zánětlivých markerů, jako je CRP, ferritin a interleukin-6 při užití SGLT2, stejně jako příznivé účinky na endoteliální funkci a antitrombotický efekt. V úvahu je třeba vzít riziko diabetické ketoacidózy a volumdeplece.¹

Specifickou studií působení dapagliflozinu u pacientů hospitalizovaných s covid-19 byla DARE-19. Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, dvojitě zaslepenou klinickou studii. Zahrnula 1 250 hospitalizovaných dospělých pacientů s infekcí SARS-CoV-2 infekcí a příznaky onemocnění, ale zatím bez výrazného omezení saturace kyslíku. Pacienti museli mít nejméně jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání nebo stupeň 3–4 chronického onemocnění ledvin (CKD). Přibližně 50 % nemocných tvořili diabetici 2. typu. Mezi vylučovací kritéria patřilo napojení na mechanickou plicní ventilaci, eGFR pod 25 ml/min/1,73 m², sTK pod 95 mmHg a diabetes mellitus 1. typu nebo anamnéza diabetické ketoacidózy. Primární cíl studie byl duální. Na jedné straně šlo o prevenci nově vzniklé (nebo zhoršení stávající) orgánové dysfunkce (plicní, renální, kardiální) během hospitalizace, ev. úmrtí z jakýchkoliv příčin během 30 dnů léčby, na druhé pak kompozitní cíl reprezentující změnu klinického stavu (zlepšení

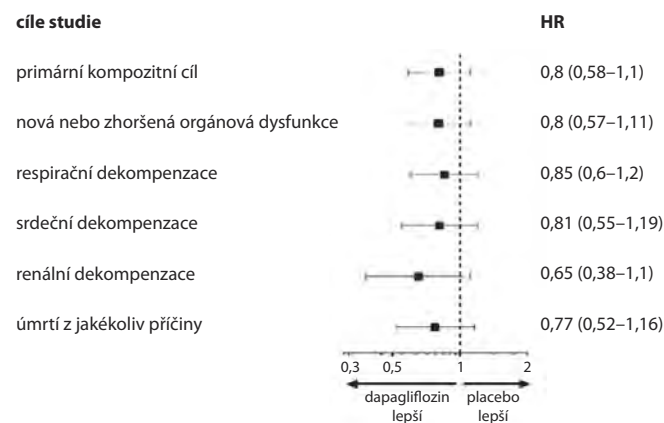
či zhoršení během 30 dnů). Studijní protokol zahrnoval randomizaci v poměru 1 : 1 k podávání 10 mg dapagliflozinu denně, nebo placebo.^{1,16}

Jednalo se o první studii, která měla prokázat vliv SGLT2 inhibitoru na průběh nemoci u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Studie ukázala numerický (byť nikoliv statisticky signifikantní) benefit dapagliflozinu pro primární cíle, tedy riziko úmrtí i orgánové selhání (viz obr. 3).^{16,17} Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími klinickými studiemi věnovanými působení dapagliflozinu u nemocných se srdečním selháním či chronickým onemocněním ledvin. Dapagliflozin byl ve studii dobře tolerován.¹

Obr. 3: Čas do orgánového selhání nebo úmrtí ve studii DARE-19¹⁷



Obr. 4: Jednotlivé komponenty primárního cíle ve studii DARE-19¹⁷



Literatura

- Karásek, D. SGLT2 inhibitory a infekce covid-19. Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteinémiích. Praha, 16. 6. 2021.
- Rottoli, M., Bernante, P., Belveder, A. et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol* 183, 4: 389–397, 2020.
- Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Přednáška na XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský klášter, Praha, 10. 9. 2020.
- Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Abstrakt z: XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský kláš-

ter, Praha, 10. 9. 2020. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, S1: 11–12, 2020.

- Závislost BMI a těžké formy covid-19. Covid-19 nám říká, že je lepší být hubený a zdravý než tlustý a nemocný. Kazuistiky v diabetologii 18, 3: 45, 2020.
- Barron, E., Bakhai, C., Kar, P. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, 10: 813–822, 2020.
- Vrablík, M., Haluzík, M. Léčba diabetu nejen v době COVID-19. Symposium AstraZeneca Czech Republic. 56. diabetologické dny, 22.–24. 10. 2020, online. (online: www.diadny.cz) [cit. 27. 10. 2020]
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, 9: 782–792, 2020.
- Kudela, O., Skácel, Z., Pekárek, Z. et al. – pracovní skupina ČPFS ČLS JEP. Ambulantní péče o nemocné s covid-19. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (duben 2021). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 17. 6. 2021]
- Brat, K., Venclíček, O., Herout, V. et al. Hospitalizační léčba covid-19. Poziční dokument České pneumologické společnosti – únor 2021. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 17. 6. 2021]
- Chen, Y., Yang, D., Cheng, B. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering. *Diabetes Care* 43, 7: 1399–1407, 2020.
- Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, 6: 546–550, 2020.
- Bloodworth, M. H., Rusznak, M., Pfister, C. C. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 142, 2: 683–687, 2018.
- Sardu, C., D'Onofrio, N., Balestrieri, M. L. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 43, 7: 1408–1415, 2020.
- Patoulias, D., Papadopoulos, C., Boulmpou, A., Doumas, M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: implications for the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab* 23, 7: 1696–1700, 2021.
- Kosiborod, M., Berwanger, O., Koch, G. G. et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metab* 23, 4: 886–896, 2021.
- Kosiborod, M. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure due to COVID-19. *ACC 2021: The DARE-19 Randomized Trial*. (online: ecrjournal.com)
- Israelsen, S. B., Pottegard, A., Sandholdt, H. et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes Obes Metab* 23, 6: 1397–1401, 2021.

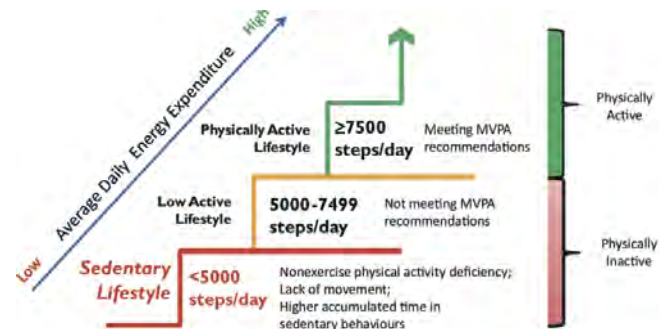
Pohyb je nejen znakem, ale i podmínkou života

Pohyb, někdy zahrnutý pod pojem změna životního stylu, je součástí prakticky všech doporučení pro terapii nemocí, které jsou někdy populárně nazývány civilizační, nebo přesněji jako choroby spjaté s nezdravým životním stylem. K pohybu je naše tělo stvořeno a po statisíce let evoluce druhu Homo sapiens byl součástí našeho života v míře větší, než je v současnosti obvyklá a běžná. Můžeme diskutovat o tom, nakolik choroby jako je obezita, dyslipidemie, hypertenze a diabetes mellitus 2. typu determinuje genetická predispozice a nakolik se na jejich rozvoji podílí životní styl nositelů těchto onemocnění, význam pohybu pro prevenci a léčbu těchto nemocí však zpochybnit nelze. Pohyb je intervencí v celé řadě rizikových faktorů kardiovaskulárních a metabolických chorob a naplňuje tak jeden z nej-

významnější požadavků prevence – intervenovat současně všechny ovlivnitelné rizikové faktory. Změna životního stylu je základním kamenem v prevenci a terapii těchto chorob, současně je však jedním z nejproblematictější realizovatelných součástí terapie. Mnohdy naráží na mnohaleté životní i fyzické stereotypy pacientů i jejich objektivní životní i osobní situaci. Často je pak i u zdravotníků znát rezignace na prosazování a doporučování tohoto terapeutického nástroje. Šobrův den však věnoval i tomuto velmi důležitému tématu prostor a významu pohybu (nejen v souvislosti s pandemií covid-19) se věnoval ve své přednášce docent Vladimír Tuka.¹

V úvodu připomněl schéma, které připravila Catrine Tudor-Locke se svými spolupracovníky (obr. 5). Jde o jednoduchou pomůcku, která na základě počtu kroků za den pomáhá simplifikovaným způsobem přiřadit osobu k převažujícímu životnímu stylu. Kroky tak reprezentují i ostatní fyzickou aktivitu a zjištěna byla i korelace s ostatními součástmi životního stylu a sociálním statutem. Počítání kroků (např. pomocí krokoměrů či akcelerometrů) je široce akceptováno odborníky i veřejností jako jednoduchá a kvantifikovatelná metoda pro hodnocení, sledování a reportování fyzické aktivity. Populační studie prokázaly např. i souvislost změn v počtu denních kroků s BMI nebo inzulinovou senzitivitou.⁴ Autoři schématu vycházejí (ze studiemi podloženého) předpokladu, že v případě neaktivního životního stylu i mírná fyzická aktivita a pohyb je lepší, než žádná. Navrhli hranici 5 000 kroků za linii sedavého životního stylu, naopak aktivní životní styl pak je v tomto schématu definován překročením hranice 7 500 kroků za den.³

Obr. 5: Index sedavého/aktivního životního stylu stanovený na základě počtu kroků za den³

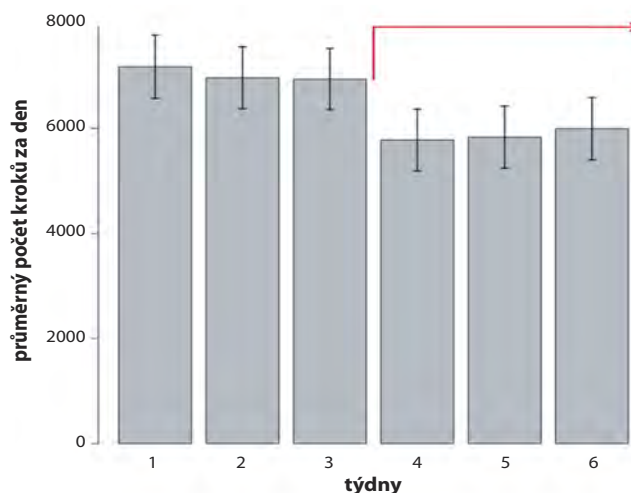


Sledovat důsledky celostátní karantény (vyhlášené v souvislosti s onemocněním covid-19) na omezení obvyklé fyzické aktivity u pacientů se srdečním selháním si vzala za cíl šestitýdenní multicentrická studie realizovaná v únoru a březnu 2020 (tedy před a v době celostátní karantény). Zahrnula účastníky probíhající multicentrické randomizované studie věnované šestiměsíční pohybové intervenci. Již probíhající studie tak umožnila získat unikátní data, která by za normálních okolností nebylo možné kvalifikovaně a kontrolovaně získat. V rámci intervence byli pacienti požádáni, aby nosili na zápěstí akcelerometr (Garmin vivofit).²

Studie ukázala, že zavedení celostátní karantény vedlo (ve srovnání s obdobím před karanténou) k omezení počtu kroků

u sledovaných účastníků studie (pacientů se srdečním selháním) v průměru o 1 134 (SE189) za den, tj. o 16,2% pokles ($p < 0,001$). Takto významné omezení pohybové aktivity (je známo, že trvalo po celou dobu sledování, ale není známo, jak se vyvíjelo následně) už může vést ke zhoršení fyzické zdatnosti a potenciálně vést k zhoršení zdravotního stavu a prognózy těchto nemocných.²

Obr. 6: Vliv celostátní karantény na pohybovou aktivitu (počet kroků) u pacientů se srdečním selháním²



Docent Tuka ve své přednášce referoval také o pohybu jako součásti terapie hypertenze a dyslipiemie. Apeloval na odebrání pohybové anamnézy (jednoduchým způsobem dotazem na počet kroků za den, způsob dopravy do zaměstnání, denní aktivity, rekreační sport, ...). Již takto prostý úkon zvyšuje pohybovou aktivitu pacientů. Přidáme-li doporučení pohybové aktivity, efektivita této činnosti dále vzroste. Doporučovat bychom měli v první řadě aktivity, které budou naše pacienty bavit.

Měřítkem aktivity může být v základním doporučení pohyb vyjádřený počtem kroků. Přidáván by měl být postupně, aby byl dlouhodobě udržitelný, s tím, že cílem v primární i sekundární prevenci byl mělo být přibližně 10 000 kroků denně. Ale stejně tak platí, že čím více, tím lépe a i malý pokrok u neaktivních osob je významně lepší, než žádný.¹

V závěru své přednášky citoval docent Tuka výrok Geoffrey Rose: *Je lepší být živý než mrtvý a zdravý než nemocný. To je začátek i konec jediného skutečného argumentu pro preventivní medicínu. Víc není potřeba.*

Literatura

1. Tuka, V. Pohyb nejen v době covid-19. Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 16. 6. 2021.
2. Větrovský, T., Frýbová, T., Gant, I. et al. The detrimental effect of COVID-19 nationwide quarantine on accelerometer-assessed physical activity of heart failure patients. ESC Heart Fail 7, 5: 2093–2097, 2020.
3. Tudor-Locke, C., Craig, C. I., Thyfault, J. P., Spence, J. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day. Appl Physiol Nutr Metab 38, 2: 100–114, 2013.
4. Dwyer, T., Ponsonby, A. L., Ukoumunne, O. C. et al. Association of change in daily step count over five years with insulin sensitivity and adiposity: population based cohort study. BMJ 342: c7249, 2011.

Covid-19 a syndrom diabetické nohy

Každých 20 sekund přijde ve světě někdo o nohu v důsledku komplikací cukrovky.⁹ Naše země, naše společnost je součástí toho světa. Riziko amputace (a reamputace) dolní končetiny u diabetiků je 15–46krát vyšší než u nediabetiků. Pětileté přežití diabetiků po vysoké amputaci dolní končetiny je 41–70 %.¹⁰

Opatření realizovaná v souvislosti s onemocněním covid-19 vedla k redukci prevence a omezení pravidelných kontrol chronických pacientů, a to jak na straně zdravotnického systému (přechod na telemedicínské postupy, odkládání kontrol i plánovaných výkonů), tak na straně pacienta (obavy z nákazy, logistické obtíže). Autoři řady studií popisují problémy v zajištění standardní péče o pacienty ohrožené syndromem diabetické nohy.^{2,3} Současně jsou to právě diabetičtí pacienti, kteří patří mezi rizikové skupiny více ohrožené závažným průběhem onemocnění covid-19.^{11,12,13}

Identifikovat můžeme, ve shodě s domácí i světovou praxí, následující změny, které mohou mít vliv na kvalitu a dostupnost péče o pacienty se syndromem diabetické nohy: sníženou kapacitu pro hospitalizace pacientů, nedostatek personálu, v některých případech využití méně kvalifikovaných profesionálů, omezení kapacity cévních intervencí a odkládání plánovaných operací a zákroků, potíže s přepravou pacientů, zhoršení přístupu k lékům a zdravotnickému materiálu pro logistické potíže na straně pacienta i zdravotnického systému, snížení pohybové aktivity pacientů, zvýšení míry deprese a sociální izolace, zhoršení dostupnosti edukace i klinické kontroly ohrožených pacientů.^{2,3,4}

Výzkum Petersena et al. sledoval, zda a jaká je závislost výskytu rekurence plantárních vředů v rámci syndromu diabetické nohy na intervalech mezi rutinními kontrolami preventivní péče a z nich vyvozovali, jaké je zpoždění mezi vznikem rekurence plantární ulcerace a jeho identifikací. Na základě výsledků odhadují – v době bez anticovidových opatření, že zpoždění mezi výskytem ulcerace a jeho identifikací bylo v průměru 15,3 dne (IQR 7,4–23,7 dne).⁶

Dnes již máme k dispozici první studie o tom, jak lockdown motivovaný opatřeními proti covid-19 ovlivňuje výsledky léčby syndromu diabetické nohy. Italští autoři studovali pacienty se syndromem diabetické nohy přijaté do Fakultní nemocnice University Campania v italské Neapoli v období od 9. března do 18. května 2020 a porovnali jejich parametry s populací pacientů přijatých pro stejnou diagnózu v roce 2019.

Významným rozdílem bylo, že v roce 2020 byl podíl pacientů přicházejících k hospitalizaci z pohotovosti významně vyšší než v roce 2019 (76 % vs. 26 %, $p < 0,001$) a podíl pacientů přicházejících z ambulancí naopak významně nižší (16 % vs. 45 %, $p = 0,028$). Zásadně se pacienti lišili stavem, ve kterém přicházeli k hospitalizaci. Významně se zvýšil podíl pacientů, jejichž stav si vyžádal amputaci (60 % vs. 18 %, $p = 0,001$). Tyto výsledky dobře korespondovaly s vyšší albuminurií a častějším výskytem gangrény u pacientů hospitalizovaných v roce 2020. **Relativní riziko amputace pacientů hospitalizovaných pro syndrom diabetické nohy tak bylo v roce 2020 více než 3× vyšší oproti**

roku 2019 (RR 3,26, 95% CI 1,55–6,84). Autoři tento rozdíl přisuzují oddálení diagnózy a omezení péče o nemocné se syndromem diabetické nohy způsobené opatřeními v souvislosti s covid-19.⁷

Obdobné výsledky přinesla např. nizozemská studie sledující vaskulární výkony provedené v době jarního lockdownu ve srovnání s obdobnými z roku 2019. V rámci opatření byla zastavena plánovaná operativa a poskytována pouze urgentní péče. Autoři srovnali výsledky urgentních chirurgických zákroků pro ischemii končetiny. V případě intervencí pro kritickou ischemii končetiny razantně narostl počet i podíl provedených amputací (15/42 % v roce 2020, 5/18 % v roce 2019 a 8/15 % v roce 2018). **Autoři hodnotí výsledky studie tak, že opatření během lockdownu pro covid-19 měla zásadní negativní vliv na morbiditu necovidových pacientů s vaskulárním onemocněním a vedla k zásadnímu zvýšení amputací končetin.**⁸

Obdobné alarmující výsledky i problémy hlásí i řada českých a slovenských pracovišť. Mezinárodní organizace, např. IWGDF, D-Foot International ad. vydaly řadu provizorních doporučení k doporučeným postupům určených pro velmi špatně předvídatelnou situaci danou opakovanými lockdowny a omezením standardní a plánované péče. Apelováno je na pečlivější stratifikaci rizika pacientů, důraz na sebek péči a sebekontrolu pacientů, přesun důrazu v kontrole pacientů se syndromem diabetické nohy na domácí péči a tím i změnu struktury multidisciplinárního týmu pečujícího o diabetiky s rizikem diabetické nohy. Na domácích i zahraničních pracovištích jsou rozvíjeny telemedicínské postupy, které však jen zčásti (např. v terapii infekce jsou velmi nedostatečné) mohou nahradit standardní péči. Studie z roku 2020 naznačují, že je vysoce pravděpodobné, že důsledkem anticovidových opatření bude významný nárůst komplikací diabetu, včetně závažnosti stavu pacientů se syndromem diabetické nohy. Nejistou proměnnou zůstává i nadále nevypočitatelnost politických rozhodnutí pro chod společnosti, a tím i zdravotního systému.

V rámci jarního lockdownu daného opatřeními proti covid-19 italští lékaři využili medicínský telemonitoring svých pacientů s diabetem a syndromem diabetické nohy. Následně v květnu telefonicky vyhodnotili, jak pacienti akceptovali tyto postupy. Krom toho, že pacienti hodnotili i telemedicínskou kontrolu jako užitečnou (v případě, že nemohla proběhnout kontrola standardní), výzkum ukázal zajímavou skutečnost. Pacienti se syndromem diabetické nohy se více obávali dopadů SDN než onemocnění covid-19. Na pětistupňové škále od 0 (vůbec se nebojí) po 5 (vyděšení) činil rozdíl $4,79 \pm 0,05$ (SDN) vs. $3,27 \pm 1,03$ (covid-19), $p < 0,05$. V případě pacientů po proběhlé amputaci byl tento rozdíl ještě vyšší.⁵

Hodnocení pacientů v tomto případě o poměru rizika onemocnění covid-19 a dopadu syndromu diabetické nohy byla jistě čistě subjektivní a pravděpodobně také bez znalosti reálného rizika podloženého EBM. Zdravotní systém a zdravotní politika by měla přistupovat k hodnocení zdravotního rizika racionálně a na základě klinických důkazů. Jiné rozhodování je trestuhodné a může vést k nedozírným vedlejším škodám na zdraví a životech pacientů. Hysterie spojená s onemocněním covid-19, kterou můžeme pozorovat v průřezu celé společnosti, by neměla mít místo v racionálním rozhodování v péči o pacienty.

Literatura

1. Fejfarová, V. Novinky z D-foot, EWMA se zaměřením na covid epidemii a syndrom diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
2. Jaly, I., Iyengar, K., Bahl, S. et al. Redefining diabetic foot disease management during covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 14, 5: 833–838, 2020.
3. Shin, L., Bowling, F. L., Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M. Saving the diabetic foot during the covid-19 pandemic: a tale of two cities. *Diabetes Care* 43, 8: 1704–1709, 2020.
4. Schmidt, B. M., Munson, M. E., Rothenberg, G. M., Holmes, C. M. Strategies to reduce severe diabetic foot infections and complications during epidemics (STRIDE). *J Diabetes Complications* 34, 11: 107691, 2020.
5. Iacopi, E., Pieruzzi, L., Goretti, C., Piaggese, A. I fear covid but diabetic foot (DF) is worse: survey on patient's perception of a telemedicine service for DF during lockdown. *Acta Diabetol*, Epub Jan 13, 2021.
6. Petersen, B. J., Bus, S. A., Rothenberg, G. M. et al. Recurrence rates suggest delayed identification of plantar ulceration for patients in diabetic foot remission. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8, 1: e001697, 2020.
7. Caruso, P., Longo, M., Signoriello, S. et al. Diabetic foot problems during the covid-19 pandemic in a tertiary care center: The emergency among the emergencies. *Diabetes Care* 43, 10: e123–e124, 2020.
8. Schuivens, P. M. E., Buijs, M., Boonman-de Wintr, L. et al. Impact of the covid-19 lockdown strategy on vascular surgery practice: more major amputations than usual. *Ann Vasc Surg* 69: 74–79, 2020.
9. IWGDF (online: www.iwgdfguidelines.org) [cit. 23. 1. 2021]
10. Doležel, R., Jirkovská, J. Chirurgická péče o rány u syndromu diabetické nohy v době covidu. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
11. Rottoli, M., Bernante, P., Belveder, A. et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol* 183, 4: 389–397, 2020.
12. Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Přednáška na XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský klášter, Praha, 10. 9. 2020.
13. Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Abstrakt z: XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský klášter, Praha, 10. 9. 2020. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, S1: 11–12, 2020.
14. Adámková, V. ATB strategie v léčbě infekčních komplikací syndromu diabetické nohy v ambulantní sféře. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]

Novinky v hypolipidemické léčbě

O terapii dyslipoproteinemie pomocí inhibitorů PCSK9 (a nejen o nich) – postřehy a informace z letošní 35. konference o hyperlipoproteinemiích a Letních dnů interní medicíny

Nejčastější příčinou úmrtí v České republice jsou nemoci oběhové soustavy. Mezi nimi dominují kardiovaskulární onemocnění způsobené aterosklerózou.²⁹ V posledních nejméně 30 letech jsme mohli pozorovat pokles úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Tento pokrok byl dán jak dlouhodobou prevencí v podobě působení na ovlivnitelné rizikové faktory (dyslipidemie, hypertenze, kouření ad.), tak pokrokem v postupech a nástrojích kardiochirurgie a urgentní medicíny. Kardiovaskulární rizikové faktory určují progresi kardiovaskulárních onemocnění a klinický obraz. Identifikace modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů, např. vysoké hladiny LDL-cholesterolu, umožňuje navrhnout cílené preventivní strategie s cílem snížit dopad na progresi onemocnění.³⁰ Mezi nejvýznamnější patří dyslipidemie, zvláště zvýšená hladina LDL-cholesterolu.

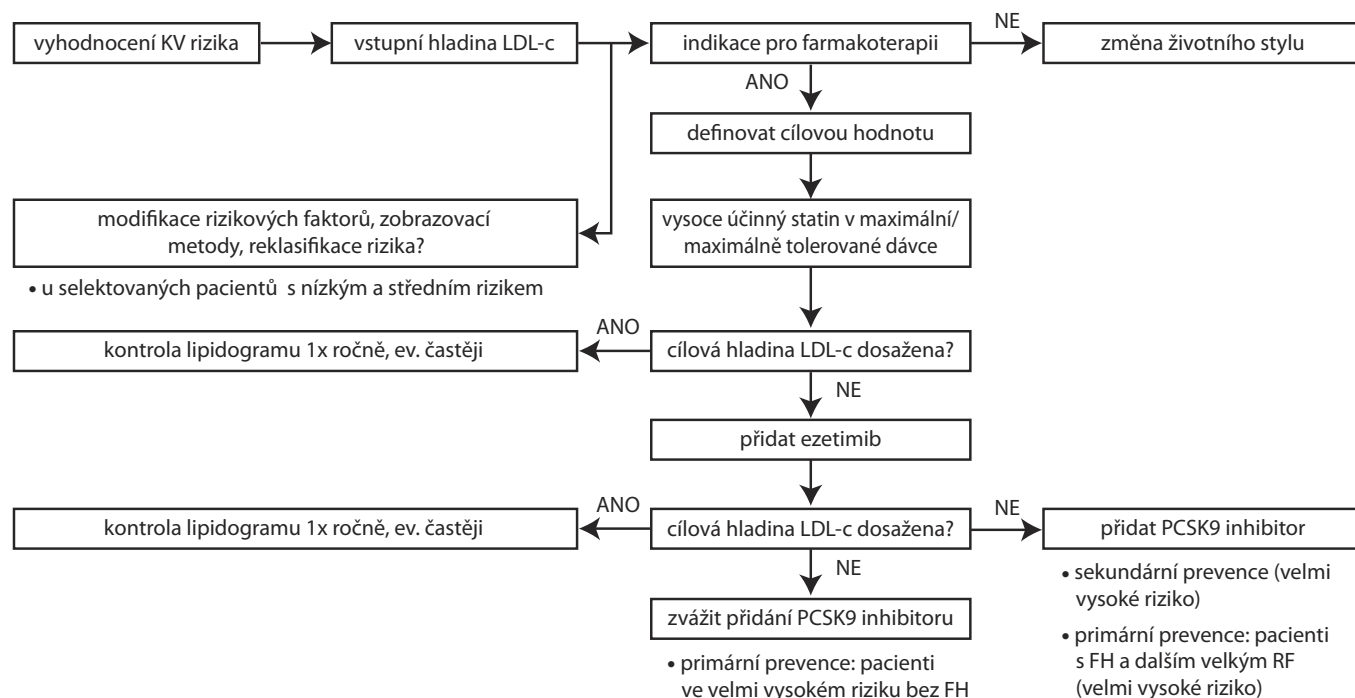
Mezi nástroje, které můžeme využít pro intervenci zvýšené hladiny LDL-cholesterolu patří režimová opatření (především pohyb, optimalizace tělesné hmotnosti, nekouření a v dalším sledu racionální strava s nízkým podílem transmastných kyselin) a farmakoterapie.

Farmakoterapeutické nástroje jsou reprezentovány statiny,

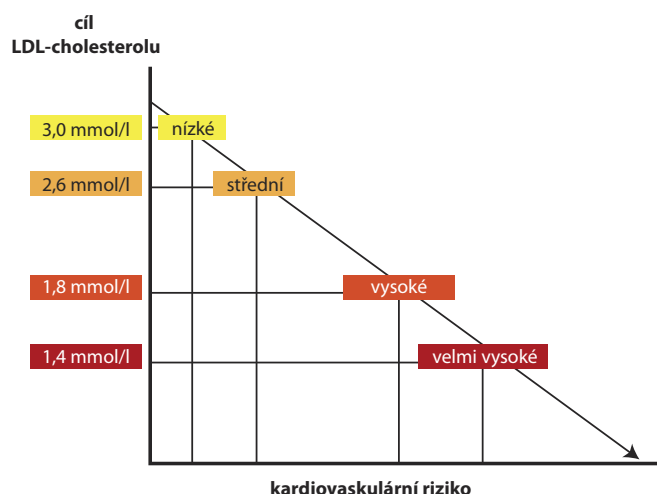
ezetimibem, inhibitory PCSK9. Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) jsou pro své nežádoucí účinky užívány jen minimálně, byť je odborná doporučení také zmiňují. Fibráty dnes mají své místo především v terapii hypertriglyceridemie. Pochopitelně specifické skupiny pacientů (jako je např. familiární dyslipidemie, pacienti s diabetes mellitus, autoimunitními chorobami, se srdečním selháním apod. mají specifické úpravy odborných terapeutických guidelines, pro které v tomto přehledu nemáme prostor).^{19,20}

Intenzita užití hypolipidemické léčby je definována výší kardiovaskulárního rizika pacienta a jeho hladinou LDL-cholesterolu. Čím vyšší kardiovaskulární riziko, tím by měla být intenzivnější léčba. Evropská i domácí guidelines za poslední roky opakovaně zpřísnila cíle pro snižování LDL-cholesterolu, kterých by mělo být dosaženo pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Pro pacienty v nízkém riziku (dle skórovacího systému SCORE) je doporučena cílová hladina LDL-cholesterolu pod 3 mmol/l, pro pacienty ve středním riziku 2,6 mmol/l, pro pacienty ve vysoké a velmi vysokém riziku pak hladiny 1,8 mmol/l resp. 1,4 mmol/l a současně alespoň 50 % redukce výchozí hladiny LDL (obr. 1a).

Obr. 1b: Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-cholesterolu²⁰



Obr. 1a: Cíle ovlivnění LDL-cholesterolu k redukci KV rizika dle současných guidelines^{19,20}



nízké riziko: SCORE do 1 %

střední riziko: SCORE 1–5 %/mladí pacienti (s DM1 do 35 let, s DM2 do 50 let) s trváním diabetu pod 10 let, bez dalších rizikových faktorů

vysoké riziko: SCORE 5–10 %/pacienti s významně zvýšeným 1 rizikovým faktorem, TC nad 8 mmol/l, LDL-cholesterol nad 4,9 mmol/l, TK nad 180/110 mmHg/pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů/pacienti s DM bez orgánového poškození a trvání DM nad 10 let nebo dalším rizikovým faktorem/CKD 2. a 3. stupně

velmi vysoké riziko: SCORE nad 10 %/pacienti s klinicky nebo zobrazovací metodou prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním/pacienti s DM a orgánovým poškozením, 3 a více rizikovými faktory nebo s DM1 nad 20 let/CKD 4. a 5. stupně/FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem

Terapeutické schéma má ve svém základu statiny. Vzhledem k tomu, že závěry z klinických studií posledních let vedly k významnému zpřísnění doporučených cílových hodnot LDL-cholesterolu (pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění), je nezbytné pro dosažení těchto hodnot užití vysoce účinných statinů v dostatečných dávkách. V případech, kdy ani užití vysoce účinných statinů v maximálně tolerovaných dávkách (případně v kombinaci s ezetimibem) nevede k dosažení cíle, je možné přidat do kombinace PCSK9 inhibitory (obr. 1b).

Indikační omezení úhrady a PCSK9 v číslech

Inhibitory PCSK9 jsou v ČR dostupné od 1. června 2018. V současné době je jimi u nás léčeno přibližně 1 700 pacientů. Terapie je soustředěna do specializovaných center. Aktuálně je těchto center 22 a jsou rozložena po celé České republice. Pravidelně aktualizovaný seznam je k dispozici na internetových stránkách Všeobecné zdravotní pojišťovny, zveřejnily jej také odborné společnosti ČKS a ČSAT.¹

Inhibitory PCSK9 jsou u nás aktuálně zastoupeny evolokumabem (Repatha) a alirokumabem (Praluent) (viz tab. 1). Indikační omezení úhrady je nastaveno tak, že alirokumab 75 mg/ml a evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě: 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním, u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-cholesterolu **alespoň 3,1 mmol/l** v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie **bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění**, nebo **alespoň 2,5 mmol/l** u pacientů ve velmi vysokém riziku v **sekundární prevenci**. Alirokumab 150 mg/ml je hrazen u této skupiny pacientů, pokud mají LDL-cholesterol vyžadující redukci >60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná, nebo kteří i přes minimálně tříměsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.⁶

Tato kritéria LDL-cholesterolu platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovunasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující čtyřnásobek horních mezí bez klinické symptomatologie.⁶

Tabulka 1: Přehled inhibitorů PCSK9 dostupných aktuálně v ČR⁷

účinná látka	název	společnost	balení
alirokumab			
	Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru	sanofi-aventis	inj sol pep 2 x 1 ml
	Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru	sanofi-aventis	inj sol pep 2 x 1 ml
	Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru	sanofi-aventis	inj sol pep 2 x 1 ml
evolokumab			
	Repatha 140 mg	Amgen	inj sol pep 2 x 1 ml

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.⁶

Situace s preskripcí a úhradou inhibitorů PCSK9 je na Slovensku jiná, než v ČR. Podrobněji jej přiblížil ve své přednášce MUDr. Branislav Vohnout, Ph.D. Předepisování této skupiny léčiv není vyhrazeno specializovaným centřům, ale mohou jej indikovat specialisté oborů diabetologie, endokrinologie, kardiologie a vnitřní lékařství. Léčbu musí před zahájením a poté každých šest měsíců schválit revizní lékař zdravotní pojišťovny.²

Indikační omezení úhrady léčby zahrnují na Slovensku selhání hypolipidemické léčby v maximálních tolerovaných dávkách v trvání nejméně sedm měsíců (přičemž minimálně jeden měsíc musí být pacient léčen také ezetimibem a šest měsíců statiny) nebo v trvání minimálně jeden měsíc (pokud jsou statiny kontraindikovány nebo netolerovány a hypolipidemickou léčbu tak reprezentuje jen ezetimib).²

Inhibitory PCSK9 jsou na Slovensku hrazeny pacientům 1) **s nefamiliární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií** a vysokým rizikem kardiovaskulární příhody, kteří mají dokumentováno kardiovaskulární onemocnění, akutní koronární syndrom (infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris vyžadující hospitalizaci v minulosti), chronické onemocnění srdce, ischemickou CMP, periferní arteriální onemocnění nebo revaskularizační výkony na koronárních (PCI nebo CABG) nebo jiných arteriích, u kterých přetrvává hladina **LDL-cholesterolu ≥ 4 mmol/l** a 2) **s nefamiliární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií** a velmi vysokým rizikem kardiovaskulární příhody, tj. s anamnézou nejméně dvou kardiovaskulárních příhod nebo polyvaskulárním onemocněním, u kterých přetrvává hladina **LDL-cholesterolu $\geq 3,5$ mmol/l**, 3) **s familiární hypercholesterolemií** a vysokým rizikem kardiovaskulární příhody, kteří mají dokumentováno kardiovaskulární onemocnění, akutní koronární syndrom (infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris vyžadující hospitalizaci v minulosti), chronické onemocnění srdce, ischemickou CMP, periferní arteriální onemocnění nebo revaskularizační výkony na koronárních (PCI nebo CABG) nebo jiných arteriích, anebo velmi vysokým rizikem kardiovaskulární příhody, tj. s anamnézou nejméně dvou kardiovaskulárních příhod nebo polyvaskulárním onemocněním, a u kterých přetrvává hodnota **LDL-cholesterolu $\geq 3,5$ mmol/l**, 4) s familiární hypercholesterolemií bez kardiovaskulárního onemocnění, u kterých přetrvává hladina LDL-cholesterolu ≥ 5 mmol/l. Samostatnou podmínkou úhrady je abstinence alkoholu a kouření, nízkocholesterolová dieta, u pacientů s BMI nad 30 kg/m² je požadován před zahájením léčby pokles tělesné hmotnosti alespoň o 3 kg.²

Aktuálně je na Slovensku léčeno některým z PCSK9 inhibitorů více než 1 600 pacientů. Nárůst počtu nemocných využívajících v terapii PCSK9i od zavedení této terapie v září 2016

je kontinuální a pozvolný, nyní se jedná o přibližně 300–400 nových pacientů ročně. Přestože nebyla zvolena léčba soustředěná do center, indikaci této terapie se věnují z valné většiny odborníci specializující se na léčbu dyslipidemií.²

Novinky v klinických studiích

Alirokumab

Alirokumab byl podroben rozsáhlé klinické studii ODYSSEY OUTCOMES. O základních výsledcích této studie jsme už na stránkách našich časopisů podrobně informovali.^{13,14,15} I prezentace v rámci letošního Šobrova dne se pochopitelně zaměřily, po stručném shrnutí hlavních výsledků studie, na nově publikované subanalýzy této studie.

Tato multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebo kontrolovaná studie zahrnuje téměř 19 000 pacientů. Jednalo se o pacienty starší 40 let, kteří byli v předchozím roce hospitalizováni pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Mezi zařazovacími kritérii byla hladina LDL-cholesterolu vyšší než 1,8 mmol/l, ev. non-HDL-cholesterolu nad 2,6 mmol/l nebo apolipoprotein B nad 80 mg/dl. Všichni pacienti byli léčeni statiny ve vysokých dávkách: 40–80 mg atorvastatinu denně nebo 20–40 mg rosuvastatinu denně (nižších jen v případě, že je netolerovali). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě alirokumabem v dávce 75 mg, resp. placebem jednou za dva týdny přidaných ke stávající hypolipidemické léčbě. Sledování byli ve studii v průměru 2,8 roku.⁸

Primárním cílem studie byl složený výstup (MACE) sestávající z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci nebo potřeba koronární revaskularizace z ischemických příčin. Dále byly tyto kardiovaskulární výstupy vyhodnoceny také samostatně, sledováno úmrtí z jakýchkoliv příčin a další.⁸

Na vstupu do studie činila průměrná hladina LDL-cholesterolu studované populace $2,38 \pm 0,8$ mmol/l. Ve skupině léčené alirokumabem klesla tato hladina ve 4. měsíci na hodnotu 1 mmol/l, ve 12. měsíci činila 1,2 mmol/l a ve 48. měsíci pak 1,7 mmol/l (po vyloučení pacientů, kteří nedokončili studii 0,98 mmol/l, resp. 1,1 mmol/l, resp. 1,4 mmol/l). V placebové větvi studie se jednalo ve 4., resp. 12., resp. 48. měsíci o hodnoty 2,4 mmol/l, resp. 2,5 mmol/l, resp. 2,7 mmol/l. V intervenované větvi tak bylo dosaženo hodnot LDL-cholesterolu nižších o 54,7–62,7 % než ve větvi placebové.⁸

Primární kompozitní cíl MACE byl dosažen u 903 pacientů (9,5 %) ve skupině s alirokumabem a u 1 052 pacientů (11,1 %) ve skupině s placebem. Kumulativní čtyřletá incidence tak dosáhla 12,5 % (alirokumab) a 14,5 % (placebo) (HR 0,85, 95% CI 0,78–0,93, $p < 0,001$).⁸

Podle očekávání byl efekt alirokumabu na primární cíl rozdílný ve skupinách rozlišených podle výchozí hladiny LDL-cholesterolu. Nejvyššího benefitu dosáhli pacienti, kteří měli nejvyšší vstupní hodnotu LDL-cholesterolu. U pacientů, kteří měli vstupní LDL-cholesterol nad 2,6 mmol/l, došlo k poklesu MACE o 24 % a celkové mortality dokonce o 29 %.⁸

Při samostatném hodnocení jednotlivých sledovaných příhod byla zaznamenána velká koronární příhoda u 793 osob (8,4 %) ve skupině s alirokumabem a 899 (9,5 %) na placebo (HR 0,88, 95% CI 0,8–0,96, $p=0,006$), úmrtí z kardiovaskulárních příčin u 2,5 % ve skupině s alirokumabem a 2,9 % u placebo (HR 0,88, 95% CI 0,74–1,05) a úmrtí z jakýchkoliv příčin 3,5 % u alirokumabu a 4,1 % u placebo (HR 0,85, 95% CI 0,73–0,98). Podobný trend rozdílů byl vyjádřen i pro další sledované sekundární endpointy.⁸

Incidence nežádoucích příhod a laboratorních abnormit byla podobná v obou skupinách, s výjimkou reakce v místě vpichu, která byla vyšší ve skupině s alirokumabem (3,8 % vs. 2,1 %, $p<0,001$). Tyto reakce (svědění, zčervenání) byly obvykle mírné a dočasné.

Studie ODYSSEY OUTCOMES prokázala, že u vysoce rizikové skupiny pacientů (po koronární příhodě v posledním roce), kteří mají navzdory léčbě statiny ve vysoké dávce stále zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, dokáže alirokumab významně snížit riziko kardiovaskulárních příhod a současně riziko úmrtí. Současně byla potvrzena bezpečnost a výborná tolerance léčby alirokumabem. Benefity této léčby byly vyšší u pacientů s vyšší hladinou LDL-cholesterolu.

Jaká je účinnost a bezpečnost alirokumabu u diabetiků?

Analýzu výsledků studie ODYSSEY OUTCOME v závislosti na glykemickém statusu prezentoval Ray et al. v rámci své přednášky na výroční konferenci Americké diabetologické společnosti a Evropské kardiologické společnosti v roce 2018.^{9,10}

Účastníci studie byli v předem definované analýze rozděleni na diabetiky, prediabetiky a pacienty s normoglykemií. Status diabetika byl dán předchozí diagnózou diabetu, užíváním antidiabetické terapie při vstupu do studie nebo HbA_{1c} nad 6,5 % či dvěma hodnotami glykemie nalačno nad 7 mmol/l (126 mg/dl). Prediabetes byl definován hodnotou HbA_{1c} v rozmezí 5,7–6,5 %, dvěma zachycenými hodnotami glykemie nalačno v rozmezí 5,6–7 mmol/l (100–126 mg/dl).

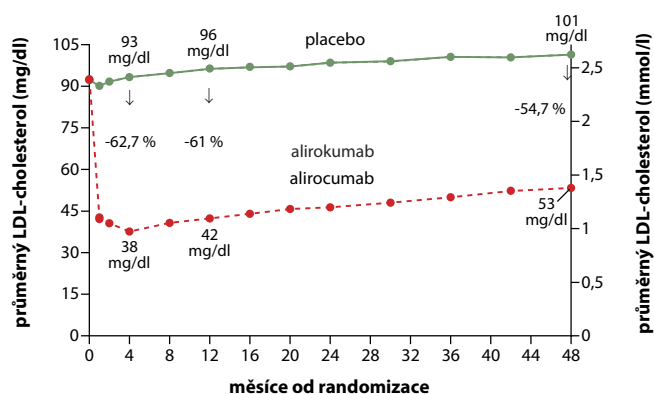
Analýza v první řadě doložila známý fakt zvýšeného kardiovaskulárního rizika diabetiků. Velmi ilustrativně jej ukázala incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů v placebové skupině, pokud byla analyzována v závislosti na glykometabolickém statusu pacientů. Jestliže primárního sledovaného cíle (MACE) sestávajícího z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci nebo potřeby koronární revaskularizace z ischemických příčin bylo dosaženo u 8,5 % nediabetiků (a 9,2 % prediabetiků), incidence u diabetiků ve studii činila 16,4 %. Obdobně zvýšená incidence byla prokázána i pro následující jednotlivé součásti tohoto složeného cíle, tedy pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin (nediabetici 1,6 %, diabetici 3,8 %), nefatální infarkt myokardu (6,0 % vs. 11,2 %), ischemickou CMP (1,0 % vs. 2,7 %).^{9,10}

Nicméně účinnost alirokumabu na ovlivnění hladiny lipidů se nelišila v závislosti na glykometabolickém statusu. Analýza

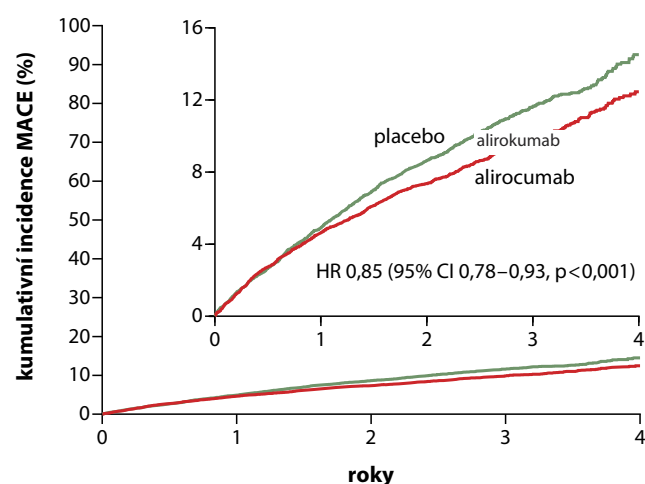
odhalila, že pro úroveň snížení LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, triglyceridů či ovlivnění HDL-cholesterolu nebyl statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty v závislosti na tom, zda jsou diabetici, prediabetici nebo mají normoglykemii. Relativní redukce rizika tak byla pro tyto skupiny pacientů srovnatelná.

Z této analýzy můžeme postulovat dva významné závěry. Alirokumab je srovnatelně účinný pro ovlivnění hladiny LDL-cholesterolu u diabetiků i nediabetiků. A především – vzhledem k významně zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku diabetiků, je absolutní redukce kardiovaskulárního rizika u diabetiků významně vyšší než u nediabetiků.

Obr. 2: Průměrná změna LDL-cholesterolu (mg/dl) ve studii ODYSSEY OUTCOME⁸



Obr. 3: Kumulativní incidence primárního složeného cíle (MACE) ve studii ODYSSEY OUTCOME⁸



Osoby s diabetes mellitus 2. typu jsou ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku. V případě metabolického syndromu, který je v různé míře vyjádřen u významné části diabetiků 2. typu, musíme pro snížení kardiovaskulárního rizika i celkové mortality preventivně i terapeuticky ovlivňovat všechny ovlivnitelné rizikové faktory. Pohled diabetologie tak již dnes není zaměřen výlučně glukocentricky, ale léčba diabetu 2. typu zahrnuje

i ovlivnění dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je obezita, dyslipidemie a hypertenze. V případě dyslipidemie je klinickými důkazy dobře podložena potřeba udržovat hladiny LDL-cholesterolu v relativně přísných (nizkých) cílových hodnotách. Např. ESC guidelines doporučují u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém riziku cílovou hladinu LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l a u pacientů ve velmi vysokém riziku pod 1,4 mmol/l.⁸ Současná guidelines farmakoterapie dyslipidemie doporučují užití statinů v dostatečných dávkách případně v kombinaci s ezetimibem.

Některé klinické studie ukazují, že užití vysoce intenzifikované statinové léčby může zvyšovat riziko vzniku nového diabetu. Tato data potvrzuje například metaanalýza klinických studií publikovaná Preissem et al. v roce 2011 v prestižním časopise JAMA. Vyhodnotila pět velkých klinických studií, do kterých bylo zahrnuto 32 752 účastníků bez diabetu na počátku studie. V průběhu studie se vyvinul diabetes u 2 749 osob (8,4 %), z toho u 1 449 nemocných léčených intenzivní dávkou statinů a u 1 300 pacientů léčených střední dávkou statinů. Poměr rizika vzniku nového diabetu tak činil HR 1,12 (95% CI 1,04–1,22) v neprospěch intenzivního dávkování statinů.¹²

Tento efekt je pochopitelně vysoce převážen benefity, které statinová léčba u diabetiků přináší pro kardiovaskulární i celkovou mortalitu. V těchto studiích byl současně identifikován výskyt nových velkých kardiovaskulárních příhod u 6 684 pacientů (20,4 %), z toho 3 134 u statiny intenzivně léčených pacientů a 3 550 u pacientů se střední dávkou statinů.¹²

Nicméně se zde zcela regulérně nabízí otázka, jaké je v tomto ohledu působení alirokumabu. **Nezvyšuje léčba alirokumabem riziko vzniku diabetu?**

Ve studii ODYSSEY OUTCOME byl vyhodnocován glukometabolický status pacientů ve třech kategoriích. Diabetes zahrnoval pacienty již léčené pro diabetes 1. nebo 2. typu, nemocné s HbA_{1c} nad 6,5 %, s dvěma hodnotami glykemie nalačno nad 126 mg/dl nebo již užívající antidiabetickou terapii. Kategorie prediabetes zahrnuje pacienty s HbA_{1c} v rozmezí 5,7–6,5 %, dvěma hodnotami glykemie nalačno nad 100 mg/dl ale ne více než 126 mg/dl. Ostatní pacienti spadali do kategorie nediabetiků.

Analýza pacientů v této studii, u kterých se v průběhu léčby vyvinul diabetes (a to ať byli na počátku studie hodnoceni jako prediabetici nebo nediabetici) ukázala, že četnost rozvoje nového diabetu se nelišila podle toho, zda užívali alirokumab, nebo placebo. Užití alirokumabu nezvyšuje riziko vzniku nového diabetu.

Nejnovější analýzy studie ODYSSEY OUTCOMES

Cílem nové analýzy studie ODYSSEY OUTCOMES, publikované v květnu letošního roku, bylo zjistit, jak je přínos alirokumabu u pacientů s nedávnou kardiovaskulární příhodou ovlivněn tím, že pacient v předchozí době již měl, nebo neměl infarkt myokardu.

Primárním cílem byl MACE složený k úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková

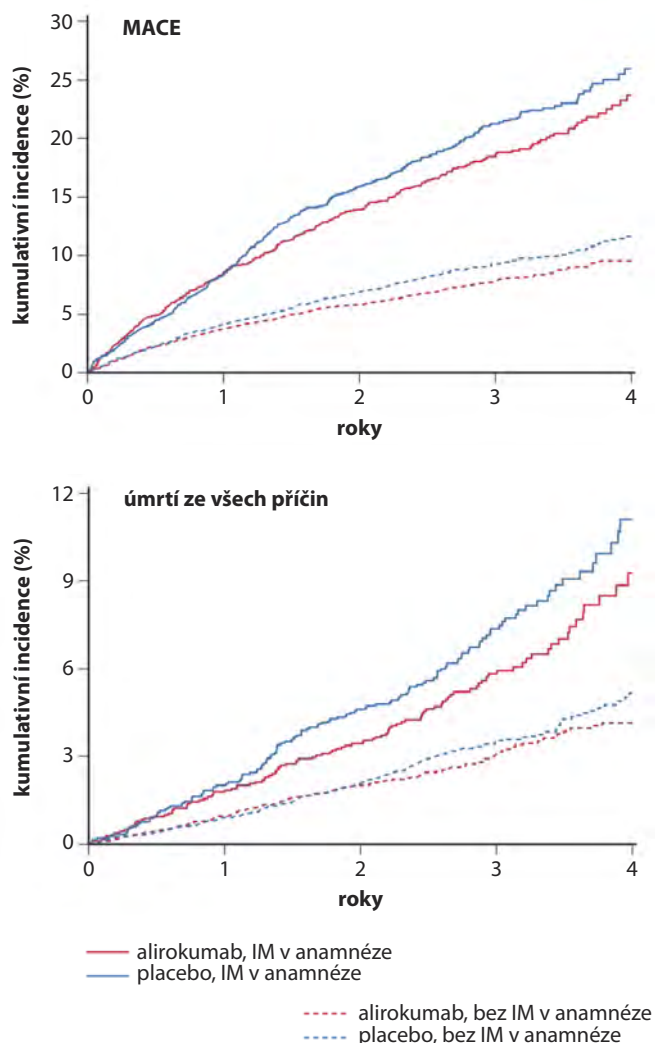
příhoda nebo nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci. Sekundárním cílem analýzy pak byla smrt z jakýchkoliv příčin.

Pacienti s předchozím infarktem myokardu (IM) (3 633 osob) byli vůči pacientům bez předchozího IM (15 291 osob) starší, měli více rizikových faktorů, častěji již v minulosti podstoupili koronární intervenci a častěji se jednalo o muže.¹⁷

Pacienti užívající placebo s předchozím IM měli vyšší riziko MACE (HR 1,85, 95% CI 1,62–2,11, p<0,001) a úmrtí ze všech příčin (HR 1,56, 95% CI 1,25–1,95, p<0,001) než ti, kteří v anamnéze předchozí IM neměli. Relativní účinek alirokumabu na MACE a úmrtí ze všech příčin byl konzistentní u pacientů s i bez předchozího IM, v případě rizikovějších pacientů s anamnézou IM měl výraznější pozitivní dopady na prognózu pacientů.¹⁷

U pacientů s nedávným akutním koronárním syndromem byla předchozí anamnéza infarktu myokardu spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem a větší absolutní redukcí tohoto rizika při léčbě alirokumabem.^{4,17}

Obr. 4: Výsledky subanalýzy ODYSSEY OUTCOME ve vztahu k přítomnosti/absenci předchozího IM u sledovaných pacientů¹⁷



Evolokumab

Také evolokumab disponuje významnou randomizovanou studií dokládající vliv této látky na LDL-cholesterol a potažmo ovlivnění kardiovaskulárního rizika a mortality. Studie FOURIER^{16,18} byla mezinárodní (1 242 míst ve 49 zemích), randomizovaná klinická studie, která testovala 27 564 pacientů. Jednalo se o pacienty ve věku 40–85 let, se zjevným aterosklerotickým onemocněním – infarkt myokardu, mrtvice, symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD) s intermitentními klaudikacemi a ABI pod 0,85, nebo pacienty, kteří již podstoupili revaskularizaci nebo amputaci pro ischemii končetiny. Pacienti museli mít LDL-cholesterol vyšší než 1,8 mmol/l nebo non-HDL-cholesterol nad 2,6 mmol/l na léčbě statiny. Sledování byli v průměru 2,2 roku. Randomizováni byli v poměru 1 : 1 k léčbě subkutánními injekcemi evolokumabu (140 mg každé dva týdny nebo 420 mg každý měsíc) nebo placebem.

Za primární cíl byl zvolen kompozit z: úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu, mrtvice, hospitalizace pro nestabilní anginu nebo koronární revaskularizace. Sekundárním cílem bylo složené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a mrtvice. Sledovány byly také akutní končetinová ischemie, amputace a potřeba urgentní periferní revaskularizace pro ischemii.

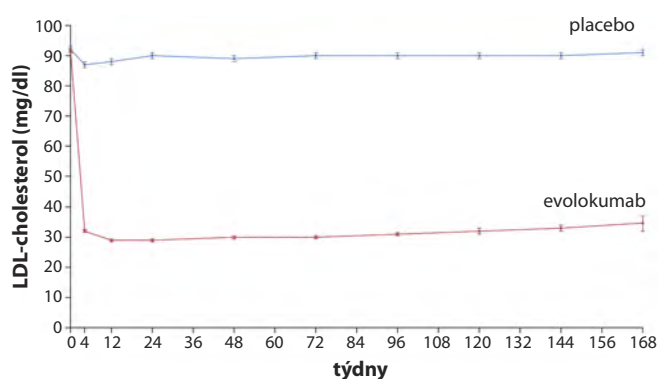
Výchozí průměrná hodnota LDL-cholesterolu byla 2,4 mmol/l (2,1–2,8), ve 48. týdnu studie byl zaznamenán pokles HDL-cholesterolu u aktivně léčené větve o 59 % (95% CI 58–60, $p < 0,001$), v absolutních hodnotách šlo o 1,45 mmol/l (obr. 4). Non-HDL-cholesterol byl redukován o 52 % a apolipoprotein B o 49 % ($p < 0,001$).¹⁸

Události primárního cíle byly zaznamenány u 1 344 (9,8 %) pacientů ve skupině léčené evolokumabem a u 1 563 (11,3 %) pacientů na placebo (HR 0,85, 95% CI 0,79–0,92, $p < 0,001$), došlo tak k 15 % snížení rizika dosažení primárního cíle.

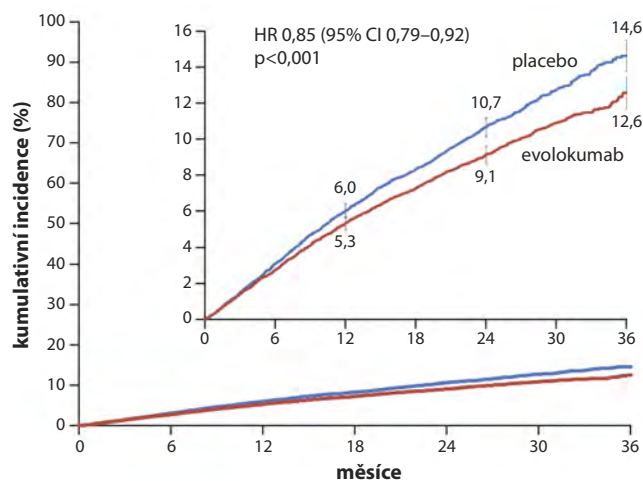
Stejně tak snižoval evolokumab riziko kompozitního sekundárního cíle, tj. kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a mrtvice. Ten byl zaznamenán u 816 (5,9 %) pacientů léčených evolokumabem a 1 013 (7,4 %) pacientů na placebo (HR 0,8, 95% CI 0,73–0,88, $p < 0,001$).

Mezi skupinami (evolokumab vs. placebo) nebyl zjištěn rozdíl v počtu závažných nežádoucích účinků nebo nežádoucích

Obr. 5: Snížení LDL-cholesterolu ve studii FOURIER¹⁸



Obr. 6: Snížení rizika primárního kompozitního cíle ve studii FOURIER¹⁸



účinků, u nichž se předpokládá, že souvisejí se studovaným přípravkem, a které by vedly k přerušení studie. Reakce v místě vpichu byly vzácné, ale byly častější při léčbě evolokumabem (2,1 % vs. 1,6 %). Poměr pacientů s nově vzniklým diabetem se mezi skupinami signifikantně nelišil.

Studie FOURIER tak prokázala, že evolokumab přidaný k léčbě statiny u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním dále významně snižuje hladinu LDL-cholesterolu a potažmo rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Nové analýzy studie FOURIER

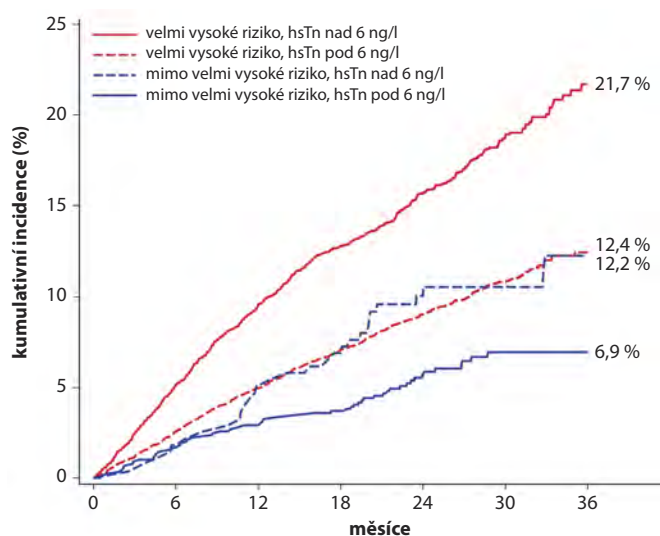
Doporučení AHA/ACC (včetně stanoviska vydaného Českou společností pro aterosklerózu) doporučují využití inhibitorů PCSK9 pro pacienty ve velmi vysokém riziku aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO).^{19,20} Vysoce senzitivní troponin může sloužit jako marker poškození myokardu a jeho hodnota může doplnit klasifikaci rizika vzniku budoucího ASKVO. Nová prospektivní kohortová analýza studie FOURIER využila vysoce senzitivní troponin (hsTn) pro doplnění klasifikace rizika vzniku ASKVO a analyzovala zpětně výsledky evolokumabu dosažené na ovlivnění kardiovaskulárních příhod v závislosti na hladině hsTn. Pacienti zařazení ve studii FOURIER byli klasifikováni nejen na základě guidelines AHA/ACC do skupiny s velmi vysokými riziky, ale současně bylo doplněno i rozdělení na pacienty, jejichž hodnota hsTn překročila/nepřesáhla rizikovou hodnotu 6 ng/l. V perspektivě 2,2 let byly vyhodnoceny velké vaskulární příhody.

Výchozí charakteristika souboru ukázala, že skupina pacientů, jejichž hsTn byl vyšší než 6 ng/l, byli starší (průměrně 52 vs. 42 let) a měli rizikovější kardiovaskulární profil (TK, diabetes mellitus, IM v anamnéze, ...). Výsledky analýzy ukázaly, že hodnota vysoce senzitivního troponinu může pomoci identifikovat osoby, které nejsou zařazeny podle současných guidelines do velmi vysokého rizika ASKVO, ale přesto mají významně zvýšené riziko ASKVO oproti pacientům s hladinou hsTn pod 6 ng/l. V nejvyšším riziku kumulativní incidence kardiovasku-

lární příhody byli dle očekávání pacienti zařazení ve velmi vysokém riziku dle guidelines a současně hodnotou hsTn nad 6 ng/l (výsledek přibližuje graf na obr. 7).²¹

Většina pacientů zařazených ve studii FOURIER naplnila dle guidelines kritéria kategorie velmi vysokého rizika a proto podíl pacientů nespádajících do této kategorie nebyl příliš velký. To je současně limitací této analýzy a jejích výsledků, které nezahrnuly větší množství pacientů v nižším riziku. Další výsledky právě na této skupině pacientů by mohla přinést probíhající studie VESALIUS-CV.²²

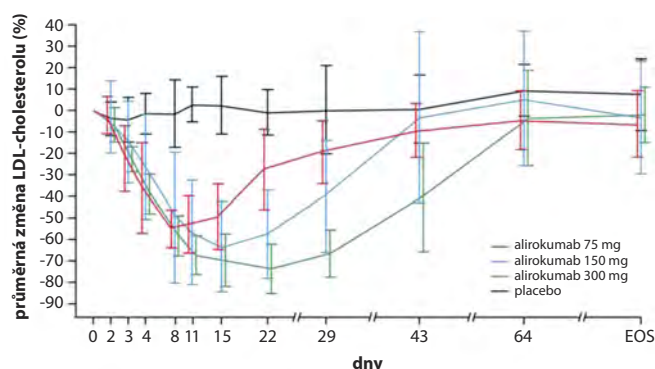
Obr. 7: Subanalýza výsledků studie FOURIER (stratifikace rizika velkých KV příhod dle hodnoty hsTn)²¹



Praluent 300 mg

Od letošního roku je k dispozici pro léčbu v ČR také Praluent 300 mg. Jedná se o alirokumab v koncentraci 150 mg/ml v předplněném peru o objemu dávky 300 mg. Toto předplněné pero umožňuje podávání pouze jednou měsíčně. Farmakokinetiku a farmakodynamiku působení alirokumabu po jednorázovém podání různě velké dávky (a placebo) hodnotila čínská studie. Maximální snížení hladiny LDL-cholesterolu bylo u dávky

Obr. 8: Redukce LDL-cholesterolu ve farmakokinetické/farmakodynamické studii (průměrná změna LDL-cholesterolu v % po podání jednorázové dávky)²³



300 mg pozorováno 22. den po podání. Srovnání různých vlivů různých dávek alirokumabu na profil snížení LDL-cholesterolu v průběhu času po podání dávky ukazuje graf na obrázku 8.

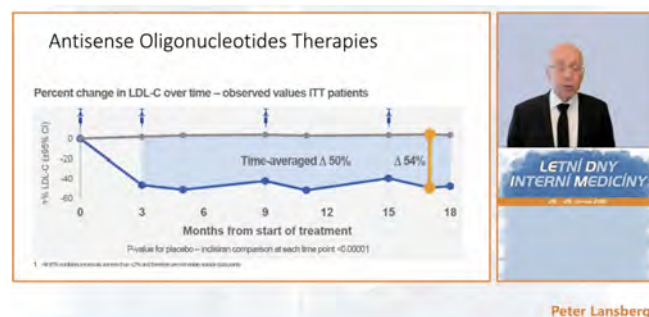
Nová biologická léčba – inkisiran na prahu použití v ČR

Inkisiran je dvouvláknová, malá interferující RNA (siRNA) konjugovaná na naváděcí vlákno. Působí specificky v hepatocytech, kde využívá interferenční mechanismus RNA a řídí štěpení mRNA pro PCSK9 (protein konvertáza subtilisin kexin typu 9). Tím je zvýšena recyklace a exprese receptoru pro LDL-cholesterol na buněčném povrchu hepatocytů, čímž je zvýšeno vychytávání LDL-cholesterolu z oběhu a snížení jeho hladiny v krvi.²⁴

Na rozdíl od inhibitorů PCSK9, které inhibují již vytvořený protein, v případě inkisiranu je přímo v hepatocytu blokován do značné míry již jeho vznik. Jde tak o nový princip hypolipidemického působení, který velmi ilustrativně ve své přednášce na Šobrově dnu popsala profesorka Hana Rosolová. Podle informací z konference bude inkisiran v dohledné době pod firemním názvem Leqvio k dispozici i pro pacienty v České republice.⁵

Bezpečnost a účinnost inkisiranu testovaly klinické studie fáze III klinického zkoušení pod souborným názvem ORION. Podle společné analýzy studií této fáze snižoval subkutánně podaný inkisiran LDL-cholesterol o přibližně 50 % (ve srovnání s placebem).²⁴ Velkou výhodou pro compliance s léčbou je podávání v intervalu 1× za 6 měsíců (po úvodním podání za 1 měsíc a 3 měsíce). Podrobnější informace o inkisiranu i rozbor výsledků nejvýznamnějších klinických studií přineseme v některém z budoucích čísel našeho časopisu.

Obr. 9: Dr. Peter Lansberg referoval na letošních Letních dnech interní medicíny o efektu inkisiranu na ovlivnění LDL-cholesterolu²⁵



Literatura

- Šnejdrlová, M. PCSK9i: jak je vidíme my a jak je vidí pojišťovna. Přednáška na: Šobrov den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 16. 6. 2021.
- Vohnout, B. PCSK9i: Inhibice PCSK9 z druhé strany rieky Moravy – ne-centrový přístup. Přednáška na: Šobrov den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 16. 6. 2021.
- Veselý, J. PCSK9i: indikace specializovanými centry. Přednáška na: Šobrov den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. Praha, 16. 6. 2021.

4. Cífková, R. PCSK9i: novinky. Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteineimích. Praha, 16. 6. 2021.
5. Rosolová, H. Co čekám od siRNA x PCSK9 já? Přednáška na: Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteineimích. Praha, 16. 6. 2021.
6. Praluent 75 mg, Praluent 150 mg, Praluent 300 mg, Repatha 140 mg. Indikační omezení úhrady. SÚKL. (online: www.sukl.cz) [cit. 18. 6. 2021]
7. Pomocník diabetologa 2021. Semily: GEUM, 2021.
8. Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M. et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379, 22: 2097–2107, 2018.
9. Ray, K. Efficacy and safety of alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES patients with diabetes. Přednáška na ESC Congress, Mnichov, 25.–29. 8. 2018.
10. Ray, K. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes: prespecified analyses of ODYSSEY OUTCOMES. Prezentace na 78th Scientific Sessions of ADA, Orlando, USA, 22.–26. 6. 2018.
11. Goodman, S. Clinical implications for post-ACS patients. Identifying patients who may benefit most from PCSK9i: highlights from the latest ODYSSEY OUTCOMES data. Přednáška na ESC Congress, Mnichov, 25.–29. 8. 2018.
12. Preiss, D., Seshasai, S. R., Welsh, P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305, 24: 2556–2564, 2011.
13. ODYSSEY OUTCOMES. Alirocumab (Praluent) účinný ve snížení rizika úmrtí i kardiovaskulární morbidit u pacientů po koronární příhodě. Kazuistiky v diabetologii 17, 1: 38–39, 2019.
14. Alirocumab a kardiovaskulární příhody u pacientů s akutním koronárním syndromem a diabetem. Analýza studie ODYSSEY OUTCOME. Kazuistiky v diabetologii 17, 2: 14–15, 2019.
15. Alirocumab nezvyšuje riziko vzniku diabetu. Analýza studie ODYSSEY OUTCOME. Kazuistiky v diabetologii 17, 3: 60–61, 2019.
16. Inhibitor PCSK9 evolocumab ve studii FOURIER. Kazuistiky v angiologii 5, 3–4: 40, 2018.
17. Chiang, C. E., Schwartz, G., Elbez, Y. et al. Effects of alirocumab on cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: subanalysis from the ODYSSEY OUTCOMES. *J Am Coll Cardiol* 77, 18, Supl. 1: 8, 2021.
18. Bonaca, M. P., Nault, P., Giugliano, R. P. et al. Low-Density Lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 137, 4: 338–350, 2018.
19. Mach, F., Baigent, C., Catapan, A. L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 1: 111–188, 2019.
20. Vrablík, M., Piňha, J., Bláha, V. et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 4, 3: 19–30, 2019.
21. Marston, N. A., Oyama, K., Jarolim, P. et al. Combining high-sensitivity troponin with the AHA/ACC cholesterol guidelines to guide evolocumab therapy. *AHA*, 13. 11. 2020.
22. Effect of evolocumab in patients at high cardiovascular risk without prior myocardial infarction or stroke (VESALIUS-CV). NCT03872401. *ClinicalTrials.gov* (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 21. 6. 2021]
23. Li, H., Wei, Y., Yang, Z. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of alirocumab in healthy Chinese subject: a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study. *Am J Cardiovasc Drugs* 20, 5: 489–503, 2020.
24. Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 21. 6. 2021]
25. Lansberg, P. The future of lipid lowering therapy. Přednáška na: Letní dny interní medicíny. Praha, 23.–25. 6. 2021.
26. Nussbaumerová, B. Novinky v klinické lipidologii. Přednáška na: Letní dny interní medicíny. Praha, 23.–25. 6. 2021.
27. Altschmiedová, T. Intenzivní hypolipidemická léčba. Přednáška na: Letní dny interní medicíny. Praha, 23.–25. 6. 2021.
28. Češka, R. Současné kontroverze u dyslipidemie. Přednáška na: Letní dny interní medicíny. Praha, 23.–25. 6. 2021.
29. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2017. ÚZIS ČR, 2018. (online: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdrroccz_2017.pdf) [cit. 27. 6. 2021]
30. 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* 21, 7: 829–839, 2014.

anotace

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Ondřej Ludka a kolektiv

Léčba kardiovaskulárních onemocnění



Vzhledem k rychlému pokroku medicíny v některých oblastech kardiologie přináší 2. vydání knihy aktualizaci a doplnění moderních postupů léčby srdečních a cévních onemocnění. Autoři v publikaci shrnují moderní postupy léčby srdečních a cévních onemocnění od hypertenze přes srdeční selhání, zánětlivá onemocnění, ischemickou chorobu srdeční – jak akutní, tak chronickou, hypertrofické kardiomyopatie, léčbu poruch srdečního rytmu, tromboembolické choroby včetně plicní embolie a plicní hypertenze, dále ischemickou chorobu končetin, léčbu spánkové apnoe, dyslipidemie, léčbu po srdeční transplantaci, léčbu erektilní dysfunkce, pro kardiologii je podán návod jak interpretovat závěry klinických studií. Nově jsou dodány kapitoly o léčbě a prevenci diabetes mellitus a kardiovaskulárního onemocnění, problematice adherence k léčbě vs. polypragmatizaci či paliativní léčbě v kardiologii. Publikace je dokumentována obrázky, schémata a tabulkami.

Grada Publishing, 2. vydání, 2020, 256 stran, ISBN 978-80-271-2931-7, 399 Kč
(k objednání na www.grada.cz)

Letní dny interní medicíny

Výběr aktualit a zajímavostí z konference

Kontroverze v terapii hypertenze pohledem kardiologa

Klasifikace krevního tlaku (TK) resp. hypertenze podle měření v ordinaci zahrnuje podle evropských a českých doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu hypertenze celkem 7 kategorií. Normální krevní tlak je určen rozmezím 120–129/80–84 mmHg s tím, že optimální je nepřekročení hranice 120/80 mmHg. Vysoký normální TK pak určuje rozmezí 130–139/85–89 mmHg. Hypertenze je klasifikována do tří stupňů: stupeň 1 (mírná) – 140–159/90–99 mmHg, stupeň 2 (středně závažná) – 160–179/100–109 mmHg a stupeň tři (závažná) – 180/110 mmHg a více. Za izolovanou systolickou hypertenzi je označen TK se systolickou hodnotou 140 mmHg a vyšší a současně diastolickou pod 90 mmHg.²

Mezi kontroverze současné léčby zvýšeného krevního tlaku zařadil ve své přednášce na Letních dnech interní medicíny profesor Widimský nejednotnost v definici hypertenze mezi různými odbornými autoritami. Výše zmíněná klasifikace, respektovaná především Evropskou společností pro hypertenzi (a také našimi odborníky), nekoresponduje plně s klasifikací dle ISH (International Society of Hypertension) a velmi se liší např. od amerických doporučení vydaných American Heart Association. Poslední jmenovaná guidelines např. rozlišují pouze dva stupně hypertenze (stupeň 1 – 130–139/80–89 mmHg a stupeň 2 – nad 140/90 mmHg).¹

Obecným cílem léčby hypertenze je snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod. Jisté (byť významně menší) rozdíly najdeme v různých doporučeních i pro cílové hodnoty pro léčbu krevního tlaku. Podle Doporučení České společnosti pro hypertenzi by měl být cílový TK měřený v ambulanci pod 140/90 mmHg. Cílové hodnoty u pacientů ve vysokém riziku, mezi něž patří např. pacienti s diabetes mellitus, metabolickým syndromem, renální dysfunkcí, proteinurií, po CMP nebo infarktu myokardu, jsou nižší. Nelze zatím přesně určit, jaké by měly být cíle kontroly krevního tlaku v jednotlivých skupinách pacientů se zvýšeným rizikem, doporučena je obecně hodnota TK pod hranicí 130/80 mmHg.

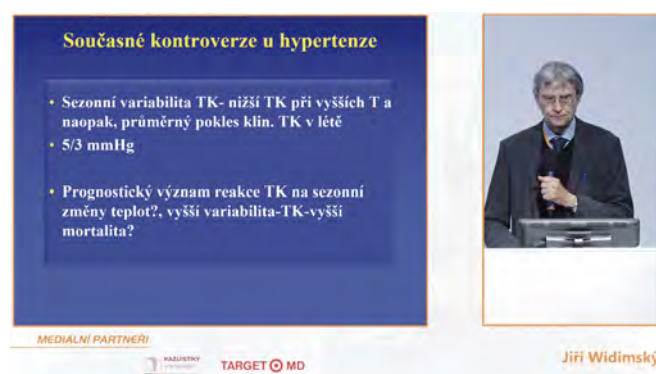
Naopak u geriatrických hypertoniků může být postačující dosažení mírnějších cílů sTK, např. pod 150 mmHg, pokud dotyčný nemá významnou komorbiditu. Standardem by měla být léčba hypertenze i osob ve věku nad 80 let, pokud je celkový stav nemocného dobrý.¹

Aktuálně méně než 50 % hypertoniků dosahuje terapeutických cílů pro léčbu hypertenze.²

Zajímavou novinkou diskutovanou v poslední době je informace o sezónní variabilitě hodnot krevního tlaku. Obecně se TK při vyšších teplotách venkovního prostředí snižuje, v létě může jít o pokles například až o hodnotu 5/3 mmHg. Některé studie naznačují, že by pacienti s vyšší variabilitou krevního

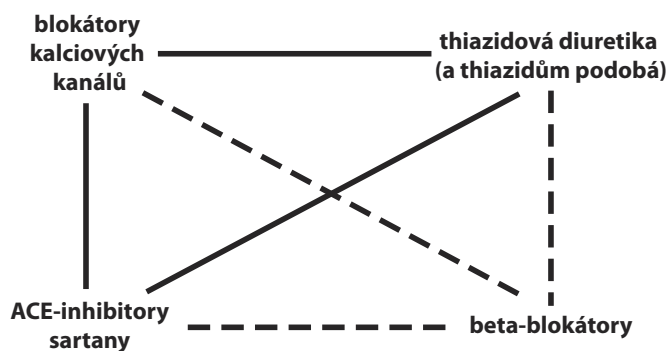
tlaku mohli mít vyšší kardiovaskulární mortalitu. Spekuluje se také o potřebě či možnosti upravovat dávky antihypertenziv v závislosti na ročním období.¹

Obr. 1: Letní dny interní medicíny 2021 – prof. Jiří Widimský přednáší o kontroverzích v terapii hypertenze



Mezi základní antihypertenziva řadí aktuální doporučení² ACE inhibitory, sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory. Další léky z jiných skupin jsou vhodné teprve tehdy, pokud se nedaří dosáhnout úspěšné léčby hypertenze pomocí základních antihypertenziv nebo jejich kombinací. Při výběru konkrétních preparátů je třeba přihlídnout také k jejich dalším vlastnostem a klinickým charakteristikám nebo komorbiditám pacienta. Jako další možnost jsou k dispozici blokátory periferních alfa-receptorů, centrálně působící antihypertenziva (např. metyldopa, moxonidin, rilmenidin), ARNI (sacubitril/valsartan). Doporučené schéma kombinace základních skupin antihypertenziv je dobře definováno a ukazuje jej obr. 2.

Obr. 2: Vhodné kombinace základních antihypertenziv²



plná čára: doporučené kombinace, přerušovaná čára: kombinace s nižším aditivním antihypertenzivním potenciálem nebo vyšší rizikem nežádoucích účinků nebo s nedostatečnými důkazy

Česká guidelines doporučují pro léčbu mírných forem hypertenze zahajovat léčbu monoterapií, v případě středně těžké a těžké hypertenze je léčba zahajována rovnou již kombinací antihypertenziv.¹ Evropská doporučení nabízejí duální kombinaci léčby již v prvním kroku a monoterapii zmiňují pro zahájení léčby již jen jako možnost ke zvážení u pacientů s nízkým rizikem a hypertenzí 1. stupně (sTK pod 150 mmHg v těchto doporučeních) nebo u křehkých a starých osob (nad 80 let).³

Diskutovanou (možná i kontroverzní) otázkou v terapii hypertenze je také denní doba, ve které podávat antihypertenziva. Ráno nebo večer? Hlavním kritériem pro rozhodnutí by v tomto ohledu mohly být výsledky studií, které sledovaly compliance s léčbou. Ukazuje se, že pacienti mají vyšší adherenci k léčbě (a lépe dodržují dávkování) pokud je antihypertenzivum podáváno ráno (oproti podání variabilnímu nebo večer).^{1,4}

Literatura

1. Widimský, J. Současné kontroverze u hypertenze. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
2. Widimský jr., J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 7, Supl.: 1–20, 2018.
3. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 39, 33: 3021–3104, 2018.
4. Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P. et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 336, 7653: 1114–1117, 2008.

Diferenciální diagnostika žilních otoků

Diferenciální diagnostika žilních otoků byla hlavní náplní přednášky MUDr. Davida Ambrože z Kardiovaskulárního centra VFN v Praze. Otok je častým symptomem u řady stavů i chorob. Vzhledem k různorodé patofyziologii jeho vzniku je diferenciální diagnostika nezbytným klíčem ke správné terapii.

Otok je zmnožení intersticiální tekutiny v mezibuněčném prostoru. Právě otoky vznikají při porušení rovnováhy mezi kapilární filtrací a onkotickým tlakem spolu s lymfatickou drenáží.³

Mezi nejčastější příčiny vzniku otoků řadíme tlakovou nerovnováhu způsobenou žilní hypertenzí. Žilní hypertenze může vznikat z lokálních příčin (jako je žilní reflux) nebo při systémové žilní hypertenzi (např. pravostranném nebo oboustranném srdečním selhání).¹

Mezi další příčiny otoků je možné zařadit porušenou lymfatickou drenáž (např. vrozenou abnormalitu lymfatických cév, nádory, erysipel ad.), hypoproteinemické otoky (renální, jaterní), polékové postižení ad. Setkat se můžeme i s nepravými otoky, jako je lipedém (zmnožené tukové buňky) nebo myxedém (hromadění mukopolysacharidů v mezibuněčném prostoru). Etiologie otoků je v mnoha případech kombinovaná a zahrnuje více příčin.¹

Žilní hypertenze vede ke zvýšenému poškození endotelu, což dále vyústí ve zvýšenou expresi adhezivních molekul a průnik leukocytů do intersticia s jeho poškozením. Zvýšený hydro-

statický tlak překračuje onkotický tlak a tím je zvýšena permeabilita endotelu a vznik otoků v intersticiu.

Pro kardiální etiologii otoku svědčí přítomnost chronického srdečního selhání (CHSS) v anamnéze. Otoky dolních končetin jsou v případě CHSS jen jedním z mnoha symptomů (námaňová dušnost, ztráta výkonnosti, palpitace či bolest na hrudi). V osobní anamnéze je častá přítomnost arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemické choroby srdeční, fibrilace síní či jiné supraventrikulární arytmie. Typická je spíše oboustranná přítomnost otoků, otoky jsou silně závislé na gravitaci. Charakter otoků je měkký, nejsou-li otoky chronické, chybí zcela lymfatická komponenta a nemocný má zachovalá adnexa a dobrou kvalitu kůže. U nemocných se srdečním selháním dochází k velké retenci tekutin (nemocní mají rychlý hmotnostní přírůstek pro retenci tekutin v množství 2 až 5 kg za týden). V případě chronických trvalých otoků při CHSS mohou být ale v důsledku trvalé žilní hypertenze velmi podobné jako u chronické žilní insuficience (CHŽI). To znamená, že může být přítomna atrofie adnex, hemosiderinová pigmentace.

Z pomocných laboratorních a zobrazovacích vyšetření je velmi užitečné stanovení NT-proBNP a echokardiografické vyšetření. Zejména stanovení hodnoty NT-proBNP je velmi užitečné pro jednoduchost a velmi dobrou výpovědní hodnotu. Jeli NT-proBNP negativní, je silně nepravděpodobné, že otoky jsou kardiální etiologie.

V anamnéze čistě žilní etiologie otoků dolních končetin je vhodné pátrat po prodělané hluboké žilní embolii, anamnéze prodělané plicní embolie nebo rodinném výskytu varixů. Typickým rizikovým faktorem je obezita. Otoky žilní etiologie jsou spíše jednostranné či asymetrické a nemají tak typickou gravitační lokalizaci (u ležícího pacienta dojde k zmírnění či vymizení otoků, v případě nemocného pacienta s CHSS se tekutina přemísť do gravitačně nejnižší polohy – zadní strana lýtek, stehy, hýždě). Pro žilní etiologii otoků svědčí přítomnost varixů, a to jak metličkových, retikulárních či hlavních kmenů nebo jejich větví. V případě sekundární potrombotické etiologie jsou varixy typicky unilaterální, v případě primární etiologie mohou být bilaterální, ale často jsou asymetrické.^{1,3}

Pro rozhodnutí o terapii otoků bude zásadní znalost příčiny, resp. v mnoha případech komplexu příčin. V případě městnavého dekompenzovaného chronického srdečního selhání (CHSS) budou základem léčby diuretika, cílem je snížení nadbytečné extravaskulární tekutiny a snížení žilního tlaku. Nicméně u nemocných s chronickým pravostranným či bilaterálním srdečním selháním může být i v době kompenzace zvýšen centrální žilní tlak typicky z důvodu významné trikuspidální regurgitace.

U nemocných s žilní etiologií otoků se snažíme ovlivnit tvorbu otoků pomocí režimových opatření, kompresní, farmakologické a chirurgické terapie. V rámci režimových opatření je potřeba omezit dlouhodobé stání/sezení, redukovat hmotnost, mobilizovat a aktivně či pasivně cvičit svalovou pumpu a funkci kotníku (chůze!), polohovat končetiny a v neposlední řadě pečovat o pokožku.^{2,3}

Kompresní terapie zlepšuje žilní hemodynamiku, funkci svalové pumpy a snižuje riziko žilního tromboembolismu. (U ne-

mocných s dekompenzovaným srdečním selháním je ale potřeba vyhnout se kompresním punčochám s vysokým kotníkovým tlakem třídy III a zejména třídy IV.)

Ve farmakoterapii nemocných s žilní hypertenzí se používají venofarmaka. Cílem je ovlivnit zejména endoteliální dysfunkci. K dispozici je řada venoaktivních látek, např. saponiny, rostlinné extrakty z ginkgo biloba, kalcium dobesilát. Nejpočetnější skupinou jsou flavonoidy, a to především mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF). Její farmakodynamické účinky jsou komplexní, dominuje ochrana žilního endotelu před následky poškození vyvolaných žilní hypertenzí. Základním mechanismem účinku je zvýšení cévního tonu s pozitivním vlivem na mikrocirkulaci se snížením cévní permeability a potlačením žilního zánětu a zlepšením lymfatické drenáže.^{1,3,4,5}

Chirurgická léčba cílí na terapii varixů, zahrnuje řadu metod, skleroterapii, tradiční chirurgické postupy, endovenózní ablaci (za využití laseru, přehřáté páry nebo ablaci radiofrekvenční) a biologická lepidla (např. VenaSeal).

Novinky v klasifikaci žilních nemocí

Pod pojem chronické žilní onemocnění zahrnujeme velkou škálu klinických jednotek, např. akutní žilní trombózu (a její recidivy či potrombotický syndrom), varixy, chronickou žilní insuficienci, bérkové ulcerace i žilní malformace.

Chronické žilní onemocnění je časté onemocnění, které je namnoze podceňováno ze strany pacientů i lékařů. Významně ovlivňuje kvalitu života pacientů i jejich dlouhodobou prognózu, jedná se o onemocnění chronické s vysokou mírou recidivy. V pokročilé fázi onemocnění jsou kožní projevy již mnohdy nezvratné, komplikace dlouhodobé a léčba obtížná. Rizikové faktory jsou ve většině případů neovlivnitelné nebo obtížně ovlivnitelné a zahrnují např. věk, genetické faktory, ženské pohlaví, povolání, hormonální změny, celkový tělesný habitus, chronický kašel, obstrukci nebo některé komorbidit.²

Chronické žilní onemocnění (Chronic Venous Disorder, CVD) je definováno jako morfologické nebo funkční poškození žilního systému chronického charakteru, které se manifestuje symptomy a/nebo nálezy, které vyžadují lékařské vyšetření a případnou zdravotní péči.^{2,6} Pojem chronická žilní insuficience (Chronic Venous Insufficiency) je vyhrazen pro stav pokročilých znaků nemoci: varixy, edémy, kožní změny a ulcerace, v systému CEAP reprezentovaném stadii C3–C6.^{2,6}

Systém klasifikace chronických žilních onemocnění je založen na klinických symptomech, etiologii, anatomii a patologii onemocnění. Již v roce 1996 vznikl na základě konsensu klasifikační systém CEAP.⁷ Aktualizaci tohoto systému klasifikace žilních onemocnění představila internistům na Letních dnech interní medicíny doc. MUDr. Debora Karetová.^{2,8}

Hlavní změny v klasifikaci zahrnují rozdělení kožních změn nově na tři podtřídy, kdy teleangiektázie v oblasti vnitřního kotníku (corona phlebectatica paraplantaris) je nově považována za jasný důkaz žilní hypertenze a řazena tak do vyšší kategorie žilního poškození. Více akcentovány jsou také rekurence a recidivy klinických příznaků a poškození, a to jak u varixů, tak

Tab. 1: Klasifikace CEAP – změny klasifikace v roce 2020^{2,7}

klinická klasifikace	
třída 0 (C0)	žádné viditelné či palpovatelné známky žilního onemocnění
třída 1 (C1)	teleangiektázie a/nebo retikulární varixy
třída 2 (C2) (C2r)	varixy rekurentní varixy
třída 3 (C3)	edém dolních končetin
třída 4 (C4) (C4a) (C4b) (C4c)	hyperpigmentace nebo ekzém pigmentace nebo ekzém lipodermatoskleróza nebo atrophie blanche corona phlebectatica paraplantaris
třída 5 (C5)	vyhojený žilní bérkový vřed
třída 6 (C6) (C6r)	nezhojený žilní bérkový vřed rekurentní nezhojený žilní bérkový vřed
dle etiologie	
Ec	kongenitální
Ep	primární, bez známé příčiny
Es	sekundární, Esi (intravenózní příčina), Ese (extravenózní příčina)
dle anatomie	
As	povrchové žíly
Ad	hluboký systém
Ap	perforátory
An	anatomie nezjištěna
dle patofyziologie	
Pr	reflux
Po	obstrukce
Pr,o	reflux a obstrukce
Pn	patofyziologie nezjištěna

S+ (symptomatický pacient), A+ (asymptomatický pacient)

u ulcerací. Jsou brány za znak pokročilejší dysfunkce žilního systému a mohou svědčit i o nedostatečnosti dosavadní léčby. V případě varixů je nově rozlišována i příčina, která může v případě intravaskulárních být reprezentována např. tromby, poškozením septa či tumorem, v případě extravaskulárních pak např. obezitou, srdečním selháním (systémové) nebo zevním útlakem či fibrózou (lokální) ev. může jít o selhání svalové pumpy. V případě etiologického a patofyziologického členění byla zavedena kategorie nezjištěné etiologie či lokalizace.

Edém dolních končetin je v klasifikaci CEAP řazen do kategorie C3. Otok končetiny způsobený místními příčinami je častější, než otoky z příčin celkových.

Tabulka č. 2: Diferenciální diagnostika otoků končetiny – z místních příčin⁹

otok z místních příčin	charakteristika
chronické žilní otoky • chronická žilní insuficience, potrombotický syndrom	otok měnlivé intenzity, nejčastěji lokalizovaný kolem kotníku, v průběhu dne dle zátěže narůstající, horizontální polohou během noci regredující (zpočátku zcela), může postihovat obě dolní končetiny v různé míře nebo být pouze unilaterální, přítomny často varixy, hyperpigmentace
akutní žilní otok • akutní flebotrombóza • žilní komprese (Bakerova pseudocysta) • syndrom dolní duté žíly	trvalý otok (a lividita – z přeplnění povrchového žilního řečiště) postižené končetiny pod místem žilní obstrukce, ve většině případů jednostranný (u syndromu duté žíly bilaterální)
lymfatické otoky • primární a sekundární lymfedém	bledý, tuhý otok postižené končetiny, Stemmerovo znamení (nelze nadzvihnout a zřasit kůži na hřbetu 2. prstce), otok dorza nohy (bombáž)
poškození kloubů a měkkých tkání, fraktury • dekompenzované stavy artrózy • artritida • tendinitis, myositis • distorze a fraktury	prosáknutí a omezení funkce končetiny dle postižených struktur (kolenní kloub, lýtkové svaly, Achillova šlacha), teplý otok, porucha funkce s anamnézou traumatu
infekční etiologie • erysipél • celulitida • ekzémy s bakteriální superinfekcí	otok nejčastěji bérce, sytě červená skvrna/y až splývající zarudnutí, celkové projevy infekce (horečka, bolest hlavy, zchvácenost)
toxo-alergické • kontaktní alergen, hmyzí bodnutí • termické poškození (popáleniny, omrzliny)	ostře ohraničené zarudnutí s teplou pokožkou a indurací podkoží v okolí vpichu, možnost šíření
kritická ischemie končetiny	klidové bolesti akrálně, vertikalizace končetiny s úlevou, otok z paralýzy kapilár při ischemii

Tabulka č. 3: Diferenciální diagnostika otoků končetiny – z celkových příčin⁹

otok z celkové příčiny	
kardiální	srdeční selhání, zejména pravostranné konstriktivní perikarditis
ledvinné	nefrotický syndrom akutní glomerulonefritida
jaterní	cirhóza jater
hypoproteinemické	malnutrice nádory
neurologické	parézy, plegie
iatrogenní	vazodilatační léčba (např. blokátory kalciových kanálů), nesteroidní antirevmatika, hormonální léčba, kortikosteroidy, tyreostatika, laxantia
hormonálně podmíněné	premenstruální cyklické edémy těhotenství

Mezi příčinami chronických žilních otoků z místních příčin najdeme chronickou žilní insuficienci, potrombotický syndrom, akutní flebotrombózu, příčinou mohou být infekce, poškození kloubů, toxo-alergické noxy nebo může jít o lymfatické otoky. Přehled diferenciální diagnostiky otoků je uveden v tabulce č. 2, rozdělení otoků dolních končetin z celkových příčin shrnuje tabulka č. 3.

Žilní systém, jako součást celkového kardiovaskulárního systému, reprezentuje nízkotlaký rezervoár krve. Na krevním návratu se podílí žilně-svalová pumpa, podtlak v dolní duté žíle při nádechu, tonus žil a funkčnost žilních chlopní a v neposlední řadě pochopitelně i funkce srdečních komor. Většinu návratu krve z dolních končetin zajišťuje hluboký žilní systém.

Na patofyziologii žilní hypertenze a potažmo otoku dolních končetin se může podílet reflux v žilách hlukového žilního systému (ale i povrchových žil a insuficience perforátorů), okluze hlubokého žilního systému, selhávání nebo nedostatečnost žilně-svalové pumpy (např. při poruchách hybnosti nebo neurologickém postižení) a abnormální tlakové poměry v žilním řečišti (např. plicní hypertenze). Otok často bývá důsledkem kombinace více uvedených příčin.²

Otok na podkladě žilní hypertenze je významným varovným příznakem před vznikem kožních změn na dolní končetině. Varixy a zejména edém nejsou pouze kosmetickým problémem, jsou součástí bludného kruhu, jehož součástí je indukce poškození endotelu a zánět, které vedou v konečném důsledku k remodelaci cévního systému, prohloubení hemodynamických abnormit a progresi onemocnění. Léčba by měla být zahájena v době, kdy jsou vzniklé změny reverzibilní, nejpozději ve fázi perimaleolárního prosáknutí a vzniku otoku. Nejsilnější klinické důkazy v doporučeních pro léčbu všech stadií CVD, od C0 po C6, má MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce).^{4,9}

Klíčovým zobrazovacím vyšetřením je duplexní ultrasonografie (DUSG) k vyšetření anatomie žil a jejich funkce. DUSG může pomoci v posouzení průchodnosti ev. insuficience hlubokých žil, stavu povrchového žilního systému a perforátorů ev. lokalizaci a kvantifikaci refluxu. Základní posouzení příčiny otoku a rozsahu postižení má v rukou nejen angiolog, disponující možnostmi speciálních zobrazovacích vyšetření, ale na základě klinického stavu a příznaků i praktický lékař a internista.

Literatura

1. Ambrož, D. Diferenciální diagnostika otoků končetin a implikace pro léčbu. Sympozium Otoky končetin – stálá výzva v interní medicíně, a nejen v ní. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
2. Karetová, D. Jak správně klasifikovat žilní nemoci, kam patří otok a jaký je jeho význam. Sympozium Otoky končetin – stálá výzva v interní medicíně, a nejen v ní. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
3. Ambrož, D. Žilní otoky v kardiologii. Kazuistiky v angiologii 8, 1: 37–41, 2021.
4. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 37, 3: 181–254, 2018.
5. Ulloa, J. H. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for patients suffering from chronic venous disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther* 36, Suppl 1: 20–25, 2019.
6. Eklöf, B., Perrin, M., Konstantinos, T. D. et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 49, 2: 498–501, 2009.
7. Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 40, 6: 1248–1252, 2004.
8. Lurie, F., Passman, M., Meisner, M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8, 3: 342–352, 2020.
9. Karetová, D., Vojtíšková, J., Seifert, B., Černohorská, J. Chronická žilní onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro praktické lékaře. Novelizace 2021. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2021. (online: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DP-CHZO.PDF>) [cit. 2. 7. 2021]

Glifloziny u srdečního selhání

Glifloziny, přesněji inhibitory SGLT2 receptorů, jsou léky, které již několik let s úspěchem používáme v diabetologii. Princip působení je relativně jednoduchý, ale znamenal převratnou novinku mezi perorálními antidiabetiky. Působí primárně v ledvinách, kde inhibicí SGLT2 receptorů v proximálních tubulech pomáhají snižovat ledvinový práh pro reabsorpci glukózy. Ten se u zdravých osob pohybuje kolem hranice 10 mmol/l glukózy v krvi. U osob s glykemií, která nepřekračuje tuto hranici, je glukóza při filtraci krve v ledvinách reabsorbována zcela. U zdravých osob i diabetiků, jejichž kompenzace glykemie je v uspokojivých hodnotách, tak moč žádnou glukózu neobsahuje. Glifloziny dokážou blokadou SGLT2 inhibitorů tuto hranici snížit a zajistit zvýšené ztráty glukózy močí. U diabetiků je tak zajištěna ztráta až 70–100 g glukózy denně, glifloziny ovlivňují zpětnou reabsorpci glukózy i u nediabetiků. Efekt gliflozinů na snižování glykemie roste s průměrnou glykemií. Nejúčinnější je tak u dekompenzovaných diabetiků 2. typu (byť nově některé z gliflozinů mají indikaci již i např. jako přídatná terapie pro léčbu diabetu 1. typu). To s sebou přináší i (u většiny obézních diabetiků 2. typu žádoucí) pokles využitelné energie a pokles tělesné hmotnosti. Efekt gliflozinů na kardiovaskulární systém není závislý jen na jejich diuretickém účinku, zdá se že zřejmě vede i k reverzní remodelaci levé komory a zvýšení ejekční frakce.

V terapii diabetu 2. typu se glifloziny ukázaly být účinnými antidiabetiky s významným efektem na pokles glykemie a žádoucí pokles tělesné hmotnosti. Samy o sobě nezvyšují riziko hypoglykemie. Jejich nejčastější nežádoucí účinky jsou spojeny s faktem, že urogenitální systém není uzpůsoben pro vedení sladké moči a zaznamenáváme tak častěji urogenitální infekce. Tyto infekce jsou však většinou mírné a antiinfekční terapií dobře ovlivnitelné.

V roce 2008 vydala americká FDA doporučení, aby všechna nová antidiabetika uváděná na trh disponovala studií kardiovaskulární bezpečnosti. Reagovala tak na pochybnosti o kardiovaskulární bezpečnosti některých léků ze skupiny glitazonů, ale význam v tomto doporučení měla jistě i skutečnost, že diabetes mellitus prakticky zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních příhod a diabetik je považován z kardiovaskulárního hlediska za rizikového pacienta. Ostatně známou skutečností je, že dominantní příčinou úmrtí diabetiků jsou právě kardiovaskulární choroby.

Od té doby byla realizována celá řada velkých randomizovaných klinických studií kardiovaskulární bezpečnosti s novými antidiabetiky. Díky nim bylo prokázáno, že některá antidiabetika mají výrazný kardioprotektivní a renoprotektivní účinek. Důkazy z klinických studií je to doloženo pro některé agonisty GLP-1 receptorů (např. liraglutid, semaglutid a dulaglutid) a pro většinu SGLT2 inhibitorů (gliflozinů). Výsledky kardiovaskulárních studií s antidiabetiky (např. EMPA-REG OUTCOME, LEADER, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58 ad.) vedly k zásadní změně diabetologických guidelineů. Ty nově doporučují při volbě farmakoterapie diabetu zohlednit kardiovaskulární a renovaskulární riziko a u pacientů v riziku upřednostnit v kombinační léčbě antidiabetika s pro-

kázanou kardiovaskulární a renovaskulární protektivitou. Těmi jsou právě některé GLP-1 RA a glifloziny.

Ve studii **EMPA-REG OUTCOME**, jejíž výsledky byly v minulosti široce diskutovány, prokázal empagliflozin schopnost u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním snížit riziko kompozitního kardiovaskulárního cíle oproti placebo o 14 %. Tento cíl (3P-MACE) byl sestaven z úmrtí na kardiovaskulární příčiny, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP. Výsledek byl tažen především 38 % redukcí úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77). Úmrtí ze všech příčin bylo v rameni studie s empagliflozinem sníženo o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82), hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %.¹ Pozitivního vlivu na hospitalizaci pro srdeční selhání bylo dosaženo již v časných fázích studie a výsledky byly konzistentní pro pacienty s již přítomným srdečním selháním i bez něj.^{1,16}

Výsledky randomizovaných studií s empagliflozinem jsou již verifikovány i v široké klinické praxi. Takovým potvrzením je například studijní **program EMPRISE**, který hodnotil bezpečnost a efektivitu empagliflozinu v rutinní praxi na základě zhodnocení dat z reálné klinické praxe. Sledování využilo data o pacientech ze tří amerických zdravotnických databází zachycených v letech 2014 až 2019. V záznamech pomocí statistických metod vybrali kohortu pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve věku nad 18 let, kteří v uvedeném období užívali empagliflozin nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4i) sitagliptin – 16 443 srovnatelných párů pacientů (model zahrnoval 140 základních proměnných). Průměrný věk pacientů byl 59 let, 54 % souboru byli muži a přibližně 25 % pacientů mělo v anamnéze přítomno kardiovaskulární onemocnění, 5 % pak srdeční selhání.^{11,12}

V předběžných publikovaných výsledcích bylo riziko hospitalizace pro srdeční selhání redukováno ve skupině pacientů užívajících empagliflozin o 50 % vůči pacientům užívajícím sitagliptin (HR 0,50; 95% CI 0,28–0,91), což je více, než kolik bylo zaznamenáno ve studii EMPA-REG OUTCOME pro rozdíl mezi empagliflozinem a placebem. Jednalo se o incidenci 2,1 případů hospitalizace pro srdeční selhání na 1 000 osob/roků v případě empagliflozinu a 6,7 případů v případě sitagliptinu. Výsledky byly konzistentní jak pro pacienty s přítomností kardiovaskulárního onemocnění, tak bez něj, dle anamnézy srdečního selhání (nebo jeho nepřítomnosti) a pro obě sledované dávky empagliflozinu (10 mg i 25 mg denně). Pro všechny DPP-4 inhibitory (společně) pak tento rozdíl vůči empagliflozinu činil 51 % (HR 0,49; 95% CI 0,27–0,89, $p < 0,05$). Významné je, že sledovaná data zahrnují širší skupinu pacientů, než jakou obsáhla studie EMPA-REG OUTCOME. Jsou tak k dispozici i data o pacientech bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze. Předběžné analýzy studie EMPRISE ukazují, že efekt na snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání je konzistentní pro pacienty jak s přítomným kardiovaskulárním onemocněním, tak bez něj.^{11,12}

Ve studii **DECLARE-TIMI 58** bylo cílem sledovat kardiovaskulární bezpečnost dapagliflozinu u diabetiků 2. typu v kardiovaskulárním riziku. Primárním bezpečnostním cílem byl stanoven kompozit (složený cíl MACE) sestávající z úmrtí z kar-

diovaskulárních příčin, infarktu myokardu a mozkové mrtvice. Primárním cílem účinnosti byl také samostatný kompozit složený z hospitalizace na srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Mezi sekundární cíle patřil kardio-renální složený cíl (pokles eGFR o více než 40 % k hodnotě pod 60 ml/min/1,73 m², konečné stadium renálního onemocnění ESRD a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) a dále úmrtí z jakékoliv příčiny.^{2,5}

Ve studii bylo zahrnuto 17 160 pacientů. Jednalo se o diabetiky 2. typu s průměrnými HbA_{1c} 47,5–113,1 mmol/mol, ve věku nad 55 let (muži), resp. nad 60 let (ženy).^{2,5}

Z 17 160 účastníků studie mělo 47,6 % při vstupu do studie eGFR alespoň 90 ml/min/1,73 m², 45 % eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 7,4 % eGFR pod 60 ml/min/1,73 m². 6 974 účastníků (40,6 %) mělo při vstupu do studie aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění a 10 186 pacientů bylo v kardiovaskulárním riziku reprezentovaném více než jedním rizikovým faktorem.⁵

Medián sledování činil 4,2 roku. Pacientům byl v aktivně léčeném rameni přidán ke stávající antidiabetické léčbě dapagliflozin v dávce 10 mg denně, v druhém rameni pak placebo.^{2,5}

Z primárních cílů účinnosti byl statisticky signifikantně naplněn kompozitní cíl složený z hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95, $p = 0,005$), kde především hospitalizace pro srdeční selhání byla tahounem výsledků tohoto kompozitního cíle. Pozitivní trend byl zaznamenán i v ostatních parametrech kardiovaskulární účinnosti, nicméně nedosáhl statistické významnosti.²

Kardio-renální endpoint byl dosažen v případě 4,3 % pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem a u 5,6 % pacientů na placebo. Sekundární renální složený cíl, sestavený z potvrzeného setrvalého poklesu eGFR o >40 % k eGFR pod 60 ml/min/1,73 m², konečného stadia renálního onemocnění (ESRD) a úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin vykazoval pokles relativního rizika o 24 % a byl statisticky signifikantní (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,87, $p < 0,001$). Úmrtí z jakékoliv příčiny se vyskytlo v 6,2 % (dapagliflozin), resp. 6,6 % (placebo), a bylo tak dosaženo snížení rizika o 7 % (HR 0,93; 95% CI 0,82–1,04).^{2–6}

Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie **CREDENCE** sledovala diabetiky 2. typu s chronickým onemocněním ledvin s GFR 30–90 ml/min/1,73 m² a albuminurií (poměr albumin/kreatinin 300–5 000 mg/g) na léčbě antihypertenzivy ovlivňujícími renin-angiotenzinový systém (ACE inhibitory nebo sartany). Pacienti byli randomizováni k léčbě 100 mg kanagliflozinu denně nebo placebem.⁷

Primárním cílem studie byl kompozit z terminálního stadia selhání ledvin (dialýza, transplantace ledvin, GFR pod 15 ml/min/1,73 m²), zdvojení hladiny sérového kreatininu nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin.⁷

Randomizací prošlo 4 401 pacientů. Struktura pacientů v obou skupinách byla podobná, průměrný věk 63 let, 33,9 % žen, průměrný HbA_{1c} 8,3 %, GFR 56,2 ml/min/1,73 m², průměrný poměr albumin/kreatinin v moči 927 mg/g.⁷

Relativní riziko dosažení primárního cíle bylo o 30 % nižší ve skupině s kanagliflozinem, s relativním rizikem 0,7, resp. 0,61,2 na 1 000 pacientoroků (HR 0,7; 95% CI 0,59–0,82; $p=0,00001$). Relativní riziko složených renálních příhod (terminální stadium selhání ledvin, zdvojení hladiny kreatininu v séru, úmrtí z renálních příčin) bylo o 34 % nižší (HR 0,66; 95% CI 0,53–0,81; $p<0,001$) a relativní riziko terminálního selhání ledvin o 32 % nižší (HR 0,68; 95% CI 0,54–0,86; $p=0,002$). Ve skupině s kanagliflozinem bylo také nižší riziko kompozitního ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu, mrtvice (HR 0,8; 95% CI 0,67–0,95; $p=0,01$) a hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,61; 95% CI 0,47–0,8; $p<0,001$). Frekvence a tíže nežádoucích účinků byla srovnatelná pro obě intervenované skupiny. Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v riziku amputací nebo fraktur.⁷

Kardiovaskulární studie s glifloziny tak na populaci diabetiků s vyšší či nižší mírou kardiovaskulárního a renovaskulárního rizika ukázaly schopnost toto riziko snížit. Studie zahrnuly mírně odlišné populace pacientů, proto přímé srovnání výsledků není jednoduché, nicméně všechny prokázaly schopnost studovaných gliflozinů snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a snížit riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

O krok dál posunula vývoj studie **DAPA-HF**, jejíž autoři chtěli otestovat, zda je možné dapagliflozin, jeden z SGLT2 inhibitorů, použít v dávce 10 mg denně k terapii již vzniklého srdečního selhání. Vzhledem k tomu, že vliv na srdeční selhání není závislý na ovlivnění glykemie, chtěli otestovat i předpoklad, zda bude terapeuticky účinný i u nediabetiků.

Studie zahrnula diabetiky 2. typu i nediabetiky se srdečním selháním (NYHA II–IV) a sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory srdeční (HFrEF). Inkluzní kritéria zahrnula symptomatické srdeční selhání (SS), EF ≤ 40 %, NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (v případě hospitalizace pro SS v posledních 12 měsících 400 pg/ml a v případě fibrilace síní/flutteru ≥ 900 pg/ml). Pacienti nesměli mít eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² (nebo rychle progredující pokles renálních funkcí), symptomatickou hypotenzi nebo systolický TK pod 95 mmHg a nesměli být diabetiky 1. typu.^{8,9}

Primárním sledovaným cílem studie bylo, zda je dapagliflozin (vůči placebu) přidáný k standardní terapii srdečního selhání účinný na redukci výskytu zhoršení srdečního selhání (neplánovaná hospitalizace pro SS nebo nezbytnost intravenózní terapie, čas do první příhody) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárním sledovaným cílem byly složky primárního cíle samostatně, dále celkový počet hospitalizací pro SS (součet všech epizod), skóre symptomů srdečního selhání (KCCQ), zhoršení renálních funkcí (pokles eGFR o více než 50 %, renální selhání, potřeba dialýzy či transplantace, úmrtí z renálních příčin), celková mortalita, nově vzniklý diabetes, změny HbA_{1c}, změny krevního tlaku, čas do první příhody infarktu myokardu či CMP, a řada dalších.⁹

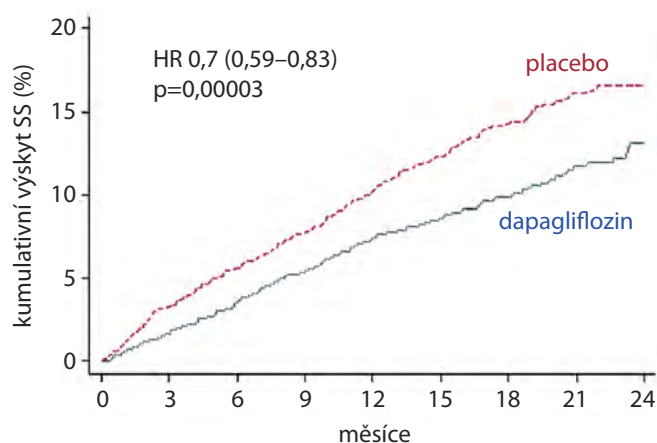
Standardní léčba srdečního selhání poskytnutá ve studii zahrnovala diuretika, ACE inhibitory, sartany, sacubitril/valsartan, beta-blokátory a, pokud to bylo nezbytné, i agonisty mineralokortikoidových receptorů. Tato léčba musela být v souladu s guidelines, individuálně přizpůsobena a stabilizo-

vána minimálně 4 týdny (s výjimkou diuretik, kde bylo povoleno flexibilní dávkování). Léčba antidiabetiky u diabetiků pokračovala dle nastavené terapie, dávka inzulínu nebo sulfonylurey mohla být snížena, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie.

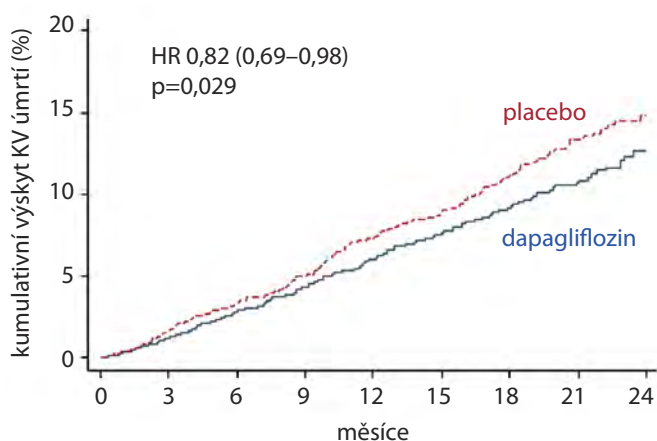
Ve studii bylo zahrnuto 4 744 pacientů, randomizováni byli v poměru 1 : 1 k léčbě 10 mg dapagliflozinu denně nebo placebem (přidáno ke stávající léčbě srdečního selhání). Studovaná populace pacientů měla průměrný věk 66, resp. 67 let (dapagliflozin, resp. placebo skupina), 76/77 % byli muži, 68/67 % NYHA II, 31/32 % NYHA III a 1 % NYHA IV, průměrná EF LK 31 %, průměrné eGFR 66 ml/min/1,73 m². V obou skupinách bylo při vstupu do studie 45 % diabetiků 2. typu. Sledování byli ve studii v průměru 18,2 měsíce.

Primárního složeného cíle bylo dosaženo u 386 (16,3 %) pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem a u 502 (21,2 %) na placebo, tedy významně méně často u pacientů léčených dapagliflozinem (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85, $p=0,00001$). NNT (number needed to treat) dosáhlo 21. Při analýze jednotlivých složek primárního cíle bylo HR pro zhoršení SS 0,70 (95% CI 0,59–0,83, $p=0,00003$) a HR pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin 0,82 (95% CI 0,69–0,98, $p=0,029$) (viz obr. 3,4).

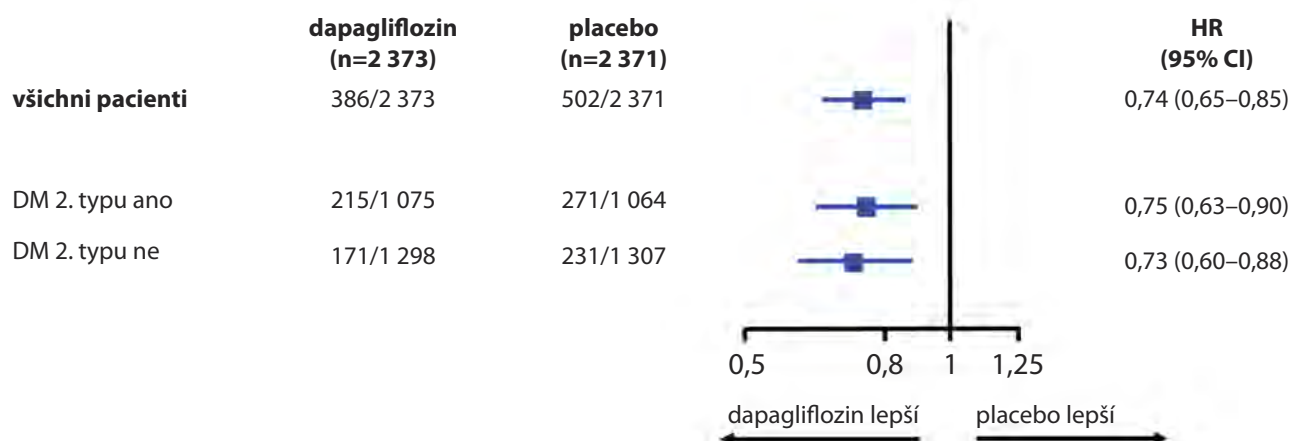
Obr. 3: DAPA-HF – zhoršení srdečního selhání⁹



Obr. 4: DAPA-HF – úmrtí z kardiovaskulárních příčin⁹



Obr. 5: DaPA-HF – analýza podskupin diabetiků a nediabetiků pro primární cíl studie⁹



Při analýze podskupin diabetiků a nediabetiků se ukázalo, že pozitivní efekt dapagliflozinu se projevil jak u diabetiků, tak u nediabetiků v obdobné míře (viz obr. 5).

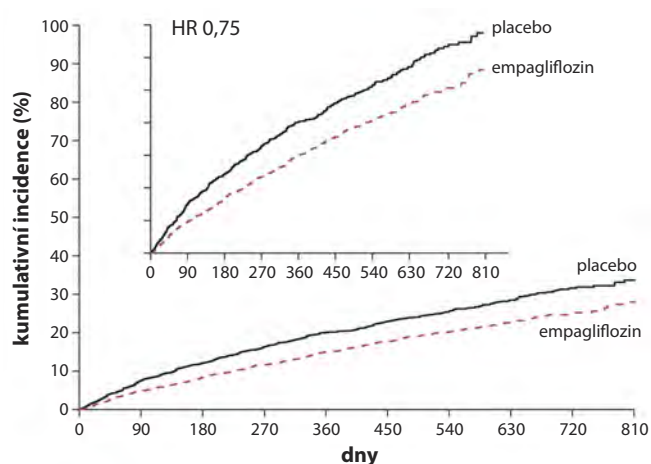
Obdobně pozoruhodné výsledky byly pozorovány u řady sekundárních cílů studie, např. u celkového počtu hospitalizací pro SS (HR 0,75 pro dapagliflozin). Dotazník KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) zaznamenal rozdíl mezi skupinami 2,8 bodu ve prospěch skupiny léčené dapagliflozinem. Méně často došlo ve skupině léčené dapagliflozinem ke zhoršení renálních funkcí o 50 % hodnoty eGFR, renálnímu selhání nebo úmrtí z renálních příčin (v případě placebo 1,6 %, v případě dapagliflozinu 1,2 %, HR 0,71; 95% CI 0,44–1,16, $p=0,17$). Dapagliflozin byl dobře tolerován.

Studie prokázala, že dapagliflozin přidaný ke standardní terapii srdečního selhání redukoval riziko zhoršení srdečního selhání, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zlepšoval symptomy pacientů. Toto snížení rizika bylo klinicky významné a statisticky signifikantní a zahrnovalo jak pacienty s diabetem 2. typu, tak pacienty bez diabetu.

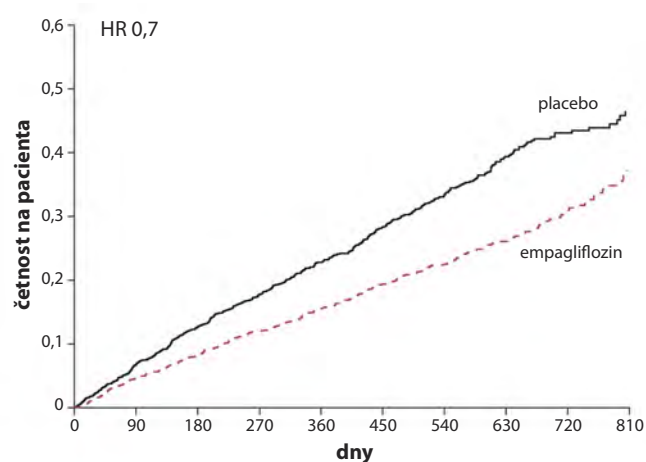
Podobně zaměřenou studií byla studie **EMPEROR**. Jednalo se o dvojitě zaslepenou klinickou studii, v níž bylo zahrnuto 3 730 pacientů se srdečním selháním třídy II–IV a ejekční frakcí 40 % nebo méně a zvýšeným NT-proBNP. Pacientům byla ke standardní terapii srdečního selhání (diuretika, inhibitory RAAS, ARNI, beta-blokátory, agonisté mineralokortikoidních receptorů, ICD...) přidáno 10 mg empagliflozinu denně nebo placebo. Primárním sledovaným cílem studie byl kompozit z kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání.¹⁷

Primární sledované příhody dosáhlo během 16 měsíců sledování 19,4 % pacientů ve skupině s empagliflozinem a 24,7 % pacientů na placebo. HR pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizaci pro srdeční selhání činil 0,75 (95% CI 0,65–0,86, $p<0,001$). Samostatně hodnocená četnost hospitalizace pro srdeční selhání byla o 30 % nižší ve skupině s empagliflozinem (HR 0,7; 95% CI 0,58–0,85, $p<0,001$). Roční míra poklesu glomerulární filtrace činila 0,55 ml (empagliflozin) resp. 2,28 ml/min/1,73 m² (placebo) ($p<0,001$) a pacienti užívající

Obr. 6: Výsledky studie EMPEROR – primární kompozitní cíl¹⁷



Obr. 7: Výsledky studie EMPEROR – hospitalizace pro srdeční selhání (první i opakovaná)¹⁷



empagliflozin měli také nižší riziko závažných renálních příhod. Účinek byl konzistentní bez ohledu na to, zda pacient měl nebo neměl diabetes (polovina sledovaných pacientů byli nediabetici).¹⁷

Mimo jiné to byly právě výsledky studií DAPA-HF a EMPEROR, které vedly k tomu, že indikace některých gliflozinů byla rozšířena již také o srdeční selhání. V listopadu 2020 vydala Evropská komise rozhodnutí o registraci dapagliflozinu (Forxiga) pro léčbu dospělých pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.^{13,14} V květnu 2021 lékový výbor EMA schválil také pro empagliflozin indikaci pro léčbu srdečního selhání (přesněji k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí).^{15,16} V této indikaci zatím není žádný z gliflozinů v České republice hrazen.¹⁶ V nejbližší době také můžeme očekávat úpravy mezinárodních doporučených postupů pro terapii srdečního selhání, které nově zahrnou i možnost terapie s využitím gliflozinů.¹⁶

Literatura

1. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 22: 2117–2128, 2015.
2. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P. et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380, 4: 347–357, 2019.
3. Raz, I., Mosenson, O., Bonaca, M. P. et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 20, 5: 1102–1110, 2018.
4. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J* 200: 83–89, 2018.
5. Mosenson, O., Wiviott, S. D., Cahn, A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 8: 606–617, 2019.
6. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin in the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI 58). NCT01730534. *ClinicalTrials.gov* (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 3. 11. 2020]
7. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B. et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295–2306, 2019.
8. McMurray, J. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Přednáška na ESC Congress, Paříž, 31. 8.–4. 9. 2019. (online: escardio.org) [cit. 16. 9. 2019]
9. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E. et al.; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 21, 5: 665–675, 2019.
10. Study to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic heart failure (DAPA-HF). NCT 03036124. *ClinicalTrials.gov* (online: www.clinicaltrials.gov)
11. Paterno, E., Pawar, A., Franklin, J. M. et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) Study. *Circulation* 139, 25: 2822–2830, 2019.
12. Comparative Effectiveness of Empagliflozin in the US. NCT03363464. *ClinicalTrials.gov* [cit. 30. 9. 2020]
13. Forxiga approved in the EU for heart failure. Tisková zpráva AstraZeneca z 5. 11. 2020.
14. Forxiga 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (revize 11. 11. 2020)
15. Jardiance. Summary of opinion. EMEA, 20.5.2021. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55_en.pdf) [cit. 5. 7. 2021]
16. Václavík, J. Glifloziny u srdečního selhání. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
17. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J. et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383, 15: 1413–1424, 2020.

Pohyb jako základní součást nefarmakologické léčby hypertenze

Terapie arteriální hypertenze se do značné míry zaměřuje na léčbu farmakologickou. Nicméně existuje celá řada základních nefarmakologických opatření, které mohou pomoci hypertenzi ovlivnit. Dominantní roli budou jistě hrát především snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou, dostatečná tělesná aktivita (30–45 minut 3–4x týdně), omezení konzumace alkoholu, nekouření, zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených, a omezení příjmu soli. V některých případech může být potřeba vynechání nebo omezení terapie farmaky, která mohou podporovat retenci sodíku a vody.^{1,6} Nefarmakologické léčbě hypertenze (vč. hypertenze ze specifických příčin) věnoval svou prezentaci na Letních dnech interní medicíny prof. Jiří Widimský. Nefarmakologická léčba má být součástí léčby všech nemocných s arteriální hypertenzí.⁶

Již značnou dobu je známo, že fyzická aktivita a cvičení může pozitivním způsobem ovlivňovat hypertenzi. Dosavadní studie naznačují, že nejvyšší efekt má aerobní fyzická aktivita vytrvalostního charakteru.¹

Studie Mota et al. publikovaná již v roce 2009 srovnávala hypotenzní účinky běhu na běžeckém pásu (TR) a cvičení s odporem (RE). Studie zahrnuje 15 úředníků se sedavým typem zaměstnání (průměrného věku 42,9±1,6 roku) léčených anti-hypertenzivou. Zúčastnili se tří tréninků (20 minut TR na 70–80 % SFmax), 20 minut kruhového tréninku RE a 20 minut kontrolního odpočinku. Krevní tlak byl měřen v klidu (odpočinek) a po relacích v 15., 30., 45. a 60. minutě, po obědě a následně 4 a 7 hodin po tréninku.

Nejvyšší pokles systolického krevního tlaku byl zaznamenán ve 30. a 45. minutě (pro TR -11,1±7,6 mmHg, pro RE -12,6±7,3 mmHg). V případě diastolického krevního tlaku činil nejvyšší pokles -4±6,4 mmHg (TR) a -9±7 mmHg (RE). Vliv na pokles TK byl pozorován u obou typů cvičení i 7 hodin po jejich ukončení (měření na pracovišti probandů), větší vliv prokázalo aerobní dynamické cvičení na běžeckém pásu.³

Zajímavá metaanalýza studií hodnotících mj. vliv aerobního tréninku u pacientů s metabolickým syndromem, zahrnuje celkem 17 randomizovaných klinických studií a byla publikována v roce 2018. Aerobní trénink dokázal dle výsledků této metaanalýzy významně snížit krevní tlak, a to sTK o 5,11 mmHg (95% CI 7,36–2,85) a dTK o 2,97 mmHg (95% CI 4,99–0,94). Prokázáno bylo také snížení obvodu pasu a zvýšení HDL-cho-

lesterolu a snížení triglyceridů.⁴ Aerobní cvičení je podle některých studií schopno ovlivnit (snížit) také variabilitu krevního tlaku, což je jeden z nezávislých markerů kardiovaskulárního rizika.⁵

Zajímavé výsledky přinesla i studie srovnávající účinek vytrvalostního a vytrvalostně-silového tréninku na kardiometabolické parametry u obézních žen s abdominální obezitou. Do této randomizované studie bylo zařazeno 101 žen. Během 12týdenní intervence prováděly účastnice 3x týdně hodinový trénink (49 vytrvalostně-silový, 52 vytrvalostní) pod dohledem trenéra. Sledován byl vliv na tělesné složení a metabolické parametry. 85 žen studii dokončilo.

Oba typy aktivity snížily celkové množství tělesného tuku i viscerální tuk sledovaných probandek. 12týdenní aktivita tohoto charakteru nebyla v této studii schopna statisticky signifikantně ovlivnit parametry lipidemie a glykemie. Oba tréninkové programy však prokázaly schopnost významně snížit krevní tlak. V případě vytrvalostního tréninku došlo za 12 týdnů studie ke snížení průměrného sTK z hodnoty 147 ± 17 na 135 ± 18 mmHg a dTK z průměrné hodnoty 86 ± 11 na 77 ± 9 mmHg. V případě silově-vytrvalostního tréninku pak byl sTK snížen z průměrné hodnoty 147 ± 16 na 136 ± 14 mmHg a dTK z 84 ± 13 na 80 ± 8 mmHg. V prvním případě poklesl TK o $11 \pm 15/9 \pm 26$ mmHg a v druhém o $10 \pm 18/4 \pm 25$ mmHg.²

Literatura

1. Widimský, J. Nefarmakologická léčba hypertenze: update. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
2. Jamka, M., Madry, E., Krzyżanowska-Jankowska, P. et al. The effect of endurance and endurance-strength training on body composition and cardiometabolic markers in abdominally obese women: a randomised trial. *Sci Rep* 11: 12339, 2021.
3. Mota, M. R., Pardono, E., Lima, L. C. et al. Effects of treadmill running and resistance exercises on lowering blood pressure during the daily work of hypertensive subjects. *J Strength Cond Res* 23, 8: 2331–2338, 2009.
4. Lemes, I. R., Turi-Lynch, B. C., Caverio-Redondo, I. et al. Aerobic training reduces blood pressure and waist circumference and increases HDL-c in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 12, 8: 580–588, 2018.
5. Seidel, M., Pagonas, N., Seibert, F. S. et al. The differential impact of aerobic and isometric handgrip exercise on blood pressure variability and central aortic blood pressure. *J Hypertens* 39, 7: 1269–1273, 2021.
6. Widimský jr., J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 7, Supl.: 1–20, 2018.

Jak na farmakologickou léčbu obezity?

Řada laiků i lékařů nepovažuje obezitu za nemoc, pouze za morfologický projev vlastního životního stylu a důsledek nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Můžeme se setkat s oprávněnou námitkou, že (navzdory jistým genetickým predispozicím, podobně jako je tomu u diabetu 2. typu) za obezitu si ve většině případů můžeme sami, že je důsledkem našeho chování. Asi žádný odborník ale nejspíše nebude zpochybňovat skutečnost, že obezita je zásadním zdravotním problémem současnosti a má dalekosáhlé zdravotní, ekonomické a společenské důsledky.

Profesor Martin Haluzík ve své přednášce na Letních dnech interní medicíny připomněl, že obezita splňuje kritéria nemoci postulované American Medical Association. Jejím důsledkem je zhoršení normální funkce organismu nebo orgánu (porucha regulace příjmu potravy, porucha energetické rovnováhy, endokrinní dysfunkce, neplodnost, NAFLD, dyslipidemie a mnohé další), má charakteristické znaky a symptomy (zvýšení obsahu tuku v organismu, mezi symptomy je možné zařadit také bolesti kloubů, zhoršení mobility a syndrom spánkové apnoe) a vede k poškození orgánů a organismu (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, zhoubné nádory, osteoporóza ad.).¹

Obezita významným způsobem zvyšuje riziko úmrtí a zkracuje délku života. Aktuální trendy ukazují nárůst prevalence obezity, vyspělý (ale dnes již i rozvojový svět) představuje „toxické obezitogenní prostředí“.

Naprostým imperativem je v případě obezity prevence. Podobně jako v případě léčby závislosti na tabáku, kdy je nejvýhodnější nikdy nezačít kouřit. Vysoké stupně obezity je totiž velmi obtížné, pokud ne zcela nemožné, reparovat k normálnímu stavu, bez trvalých důsledků pro organismus. Pokud má být léčba obezity dlouhodobě udržitelná, musí zahrnout také trvalou změnu životního stylu a být provázena vysokým compliance pacienta. Je také dobře doloženo, že po zhubnutí (a omezení příjmu energie) dochází k metabolické adaptaci organismu, který je schopen pracovat v energeticky šetrnějším režimu a vlastně tak komplikovat udržení dosažené hmotnosti.

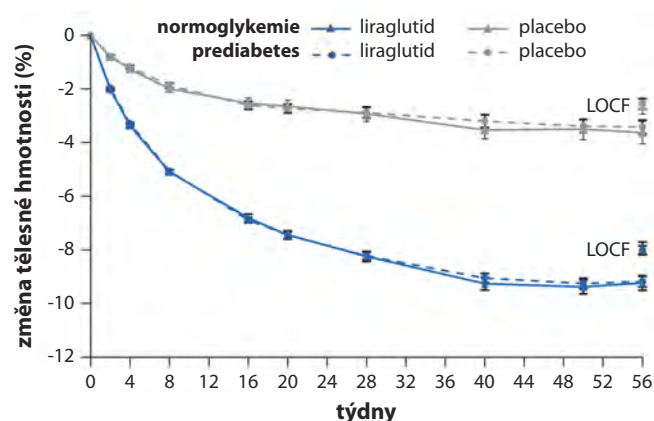
Nicméně pro řadu nemocí, syndromů a stavů je obezita rizikovým a komplikujícím faktorem a u značného množství nemocí může snížení tělesné hmotnosti významně zlepšit zdravotní stav pacienta a jeho prognózu. V případě závažné obezity může být terapeutická podpora (ať již farmakologická či bariatrická) nezbytná k dosažení alespoň částečného úspěchu. Není zcela realistické očekávat u vysokých stupňů obezity návrat k hodnotám normálního BMI, ale zdravotní význam pro zlepšení prognózy některých nemocí a syndromů může mít i jen dílčí snížení tělesné hmotnosti.

Současné možnosti farmakoterapie obezity zahrnují několik různých přípravků. V ČR je k dispozici fentermin, orlistat, naltrexon/bupropion a liraglutid.^{1,2}

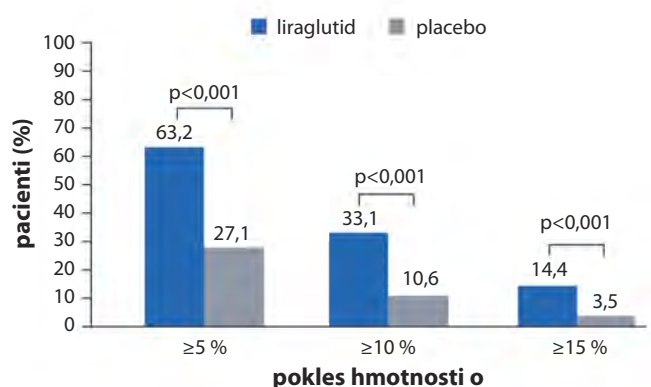
Liraglutid je agonista GLP-1 receptorů, který je již několik let používán v diabetologii jako injekční antidiabetikum (pod názvem Victoza). V klinických studiích byla prokázána jeho vynikající hypoglykemizující účinnost (s nízkým rizikem vzniku hypoglykemie) a současně kardiovaskulární protektivita u pacientů s rizikem KV onemocnění. Ve studii LEADER prokázal liraglutid (podávaný v nižší primárně antidiabetické dávce) schopnost snížit riziko kombinovaného kardiovaskulárního cíle (složeného z KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP) o 13 % vůči placebo, samostatně hodnocené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin snížit vůči placebo o 22 % a mortalitu z jakékoliv příčiny o 15 % vůči placebo.⁶

Jedním z pozitivních efektů liraglutidu je, že vede ke snížení tělesné hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou. Jako antiobezitikum je liraglutid používán ve vyšší dávce. K dispozici je

Obr. 8: Studie SCALE – snížení hmotnosti u obézních nediabetiků⁴

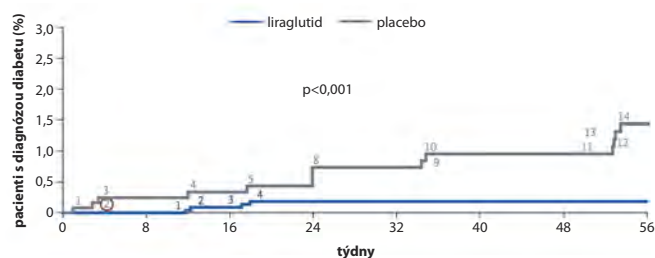


Obr. 9: Studie SCALE – dosažení poklesu tělesné hmotnosti o 5–10–15 %⁴



v podobě preparátu Saxenda. Aktuálně je indikován jako doplňková léčba k dietě a fyzické aktivitě za účelem úpravy hmotnosti u dospělých pacientů s BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo s BMI ≥ 27 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné ko-

Obr. 10: Studie SCALE – oddálení nástupu diabetu 2. typu⁴



morbidity související s hmotností, např. dysglykemií (prediabetes nebo DM 2. typu), hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoe. V případě dospívajících od 12 let pak v případě obezity (s BMI, která by u dospělých odpovídala hodnotě ≥ 30 kg/m², korigováno k věku pacienta) a tělesnou hmotností nad 60 kg.³

56týdenní, dvojitě zaslepená randomizovaná klinická studie SCALE sledovala přínos liraglutidu v dávce 3 mg/denně na regulaci tělesné hmotnosti pacientů bez diabetu. Studie zahrnuje pacienty s BMI ≥ 30 kg/m² nebo s ≥ 27 kg/m² a současně dyslipidemií nebo hypertenzí. Nemocní byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání subkutánních injekcí liraglutidu v dávce 3 mg denně (2 487 pacientů) nebo placebo (1 244 pacientů). Obě skupiny byly pochopitelně vedeny také ke změně životního stylu. Primárním cílem studie byla změna tělesné hmotnosti a také podíl pacientů, který dosáhne snížení tělesné hmotnosti alespoň o 5 % resp. 10 % původní hmotnosti.^{4,5}

Průměrný věk pacientů byl 45,1 $\pm$ 12 let, průměrná hmotnost 106,2 $\pm$ 21,4 kg a průměrný BMI 38,3 $\pm$ 6,4 kg/m². 78,5 % studijní populace byly ženy, 61,2 % všech pacientů mělo prediabetes.⁴

V 56. týdnu studie byl u pacientů ve skupině užívající liraglutid prokázán pokles tělesné hmotnosti v průměru o 8,4 $\pm$ 7,3 kg (v placebové skupině o 2,8 $\pm$ 6,5 kg, rozdíl mezi skupinami 5,6 kg, 95% CI -6,0 až -5,1, p<0,001). 63,2 % pacientů užívajících liraglutid dosáhlo alespoň 5% redukce hmotnosti

Tabulka 4: Změny metabolických parametrů v 56. týdnu studie SCALE⁴

parametr	liraglutid	placebo	rozdíl	p
sTK (mmHg)	-4,2 $\pm$ 12,2	-1,5 $\pm$ 12,4	-2,8	<0,001
dTK (mmHg)	-2,6 $\pm$ 8,7	-1,9 $\pm$ 8,7	-0,9	<0,001
celkový cholesterol (%)	-3,1	-1,0	-2,3	<0,001
LDL-c (%)	-3,0	-1,0	-2,4	0,002
HDL-c (%)	2,3	0,7	1,9	0,001
TG (%)	-13,3	-5,5	-9,3	<0,001
obvod pasu (cm)	-8,2 $\pm$ 7,3	-3,9 $\pm$ 6,6	-4,2	<0,001
tělesná hmotnost (kg)	-8,6 $\pm$ 6,7	-2,6 $\pm$ 5,7	-5,4	<0,001
snížení hm. o ≥ 5 % (%)	63,2	27,1		
snížení hm. o ≥ 10 % (%)	33,1	10,6		
HbA _{1c} (%)	-0,3 $\pm$ 0,28	-0,06 $\pm$ 0,3	-0,23	<0,001

(v placebové skupině 27,1 %) a 33,1 % pacientů na liraglutidu bylo schopno redukovat hmotnost o 10 % (v placebové skupině pouze 10,6 % pacientů).⁴

Podle očekávání liraglutid redukoval glykovaný hemoglobin, glykemii nalačno a inzulínovou rezistenci. V souladu s těmito výsledky byla prevalence prediabetu a diabetu na konci studie nižší ve skupině užívající liraglutid (obr. 10).

Dále bylo prokázáno, že ve skupině s liraglutidem bylo dosaženo lepších výsledků v kontrole systolického a diastolického krevního tlaku, krevních lipidů, C-reaktivního proteinu a adiponektinu.⁴

Literatura

1. Haluzík, M. Přínosy farmakologické léčby obezity. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.

2. Pomocník diabetologa 2021. Semily: GEUM, 2021. (online: www.diapomocnik.cz) [cit. 6. 7. 2021]
3. Saxenda 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 6. 7. 2021]
4. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K. et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373, 1: 11–22, 2015.
5. Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities: SCALE – Obesity and Pre-diabetes. NCT01272219. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272219>) [cit. 6. 7. 2021]
6. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.

Vzhledem k rozsahu témat, diskutovaných na Letních dnech interní medicíny, bude článek pokračovat v příštím čísle našeho časopisu.



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

XVI. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

30. 9.–2. 10. 2021

**Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové**

www.vakcidny.cz

Přínosy a rizika konzumace rostlinné stravy

Karolína Hlavatá

OB klinika, Praha

Cílem tohoto příspěvku není hledat „mouchy“ na rostlinné stravě nebo ji naopak umanutě propagovat. Cílem je poukázat na fakt, že nic není černobílé, což v případě otázky rostlinné versus živočišné stravy platí dvojnásob. Problémem vyspělých civilizací je nedostatečný příjem potravin rostlinného původu a je z mnoha důvodů žádoucí podporovat jejich zvýšenou konzumaci. Na druhou stranu je třeba vědět, že i rostlinná strava může skýtat úskalí, například v podobě menšího zastoupení plnohodnotných bílkovin nebo přítomnosti tzv. antinutričních látek.

Přínosy konzumace rostlinné stravy

O pozitivěch pravidelné konzumace potravin rostlinného původu se píše poměrně často, proto je jen shrneme.

1. Výhody environmentální a etické

Produkce potravin rostlinného původu méně zatěžuje životní prostředí a je to cesta k dlouhodobě udržitelnému rozvoji. Environmentální aspekty jsou v současnosti hlavní motivací, proč lidé volí veganství a/nebo vegetariánství jako výživový směr.

2. Ekonomické výhody

Pěstování bývá ekonomicky méně zatěžující než chov zvířat a následná výroba živočišných produktů.

3. Nutriční výhody

Zvýšená konzumace obilovin, luštěnin, ořechů, semen, zeleniny a ovoce je spojena s vyšším příjmem komplexních sacharidů, vlákniny, mastných kyselin řady n-6, hořčiku, draslíku, kyseliny listové, vitaminu C, vitaminu E a tzv. fotochemikálií (například karotenoidy, flavonoidy).

Potravin rostlinného původu jsou také dobrým zdrojem bílkovin, přestože jejich biologická hodnota je oproti bílkovinám živočišného původu nižší. Podle současných výživových doporučení by však celkový příjem bílkovin měl být hrazen kombinací bílkovin rostlinného a živočišného původu, ideálně v poměru 1 : 1. Dosažení takového poměru vyžaduje pravidelnou a dostatečnou konzumaci rostlinných potravin, kdy poměr mezi živočišnými a rostlinnými produkty je 1 : 2. Vezmeme-li si jako pomůcku potravinovou pyramidu, vychází nám, že ze skupiny živočišných potravin máme denně sníst 2 porce mléčných výrobků a 1 porci masa nebo ryb, což je v součtu přibližně 500 g. Ze skupiny rostlinných potravin to jsou nejméně čtyři porce obilovin, tři porce zeleniny a dvě porce ovoce. Tuky a oleje nezapočítávám, jelikož hmotnostně je jejich přínos zanedbatelný. Celkově se jedná o 1 000 g, tedy dvojnásobné množství oproti skupině živočišných potravin. Denní vegetariánský nebo veganský jídelníček může obsahovat až dva kilogramy rostlinných potravin.

Problém je, že ne každý denně ují alespoň doporučený kilogram rostlinných potravin. Důvody nižšího příjmu jsou různé, často se jedná o souvislost s redukcí hmotnosti a pak samozřejmě o předsudky typu „zelenina je jen pro králíky“, „fuj, to musí být hnusný“ apod. Přitom vybrat si může opravdu každý, příroda nám připravila bohatý stůl. Udává se, že ve vel-

kém se pěstuje více než 120 druhů rostlinných potravin, běžně jich ale konzumujeme jen zlomek. Mnoho lidí pravidelně využívá například ze skupiny zeleniny jen několik málo druhů, tradičně okurku, rajče, papriku a zelený salát. Opomíjeny bývají tradiční druhy, jako je tuřín, ředkev, kapusta nebo fazolové lusky. Důvod spočívá především v neznalosti přípravy vhodných a zejména chutných receptů a/nebo správného technologického postupu. Příčinou nízké spotřeby zeleniny a ovoce je i nezvyk pravidelně zařazovat tyto potraviny do jídelníčku a nedostatek času.

4. Zdravotní výhody

Převažující konzumace potravin rostlinného původu je spojena s nižším BMI, nižšími hladinami celkového a LDL-cholesterolu a nižšími hodnotami krevního tlaku. Významný je celkový kardioprotektivní efekt. Tento způsob stravování je také účinný jak v prevenci, tak léčbě cukrovky 2. typu. Zároveň se ukazuje, že rostlinná strava významně ovlivňuje střevní mikrobiotu, moduluje zánětlivou reakci ve střevě a upravuje rizikové parametry spojené s metabolickými onemocněními.

Možná rizika spojená s rostlinnou stravou

Rostlinné produkty mohou obsahovat řadu chemických i přírodních škodlivin různého původu. Použití agrochemikálií ovlivňuje negativně nejen rovnováhu v ekosystémech, ale může dojít i k průniku jejich reziduí do plodin. Rizikové látky mohou vstupovat do plodin i atmosférickými imisemi nebo v průběhu skladování a transportu. Chemické kontaminanty je možné redukovat v systému ekologického zemědělství a preferencí bio výrobků. Složitější a méně známá je problematika přírodních škodlivin a přítomnost tzv. antinutričních látek. Antinutriční látky snižují nutriční hodnotu potravin a jsou přirozenými složkami potravin rostlinného původu. Často slouží jako ochrana rostlin a jejich vliv nemusí být zdaleka jen negativní, mnohé z nich vykazují kupříkladu protinádorové účinky. Při běžné konzumaci nepředstavují zásadnější problém, ten však může nastat při vysokém příjmu u striktních veganů nebo zastánců raw stravy. Obsah většiny nežádoucích látek v rostlinných potravinách se snižuje vlivem tepelné úpravy, která však u raw stravy odpadá.

Oč se může jednat?

• Mykotoxiny

Mykotoxiny jsou toxické látky, které produkují některé mikroskopické vláknité houby. Ke kontaminaci potravin mykotoxiny dochází během vegetace, sklizně, skladování nebo zpracování. Mykotoxiny mohou způsobit závažné zdravotní problémy. Téměř všechny mykotoxiny poškozují játra a ledviny, nepříznivě působí na imunitní systém, některé jsou potenciálně karcinogenní.

Hlavními producenty mykotoxinů jsou plísně rodu *Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium*. Prvními známými mykotoxiny byly aflatoxiny, které jsou produkovány některými druhy hub rodu *Aspergillus*. Aflatoxin B₁ je nejsilnějším známým přírodním karcinogenem. K zabránění vstupu kontaminované suroviny do potravního řetězce slouží pravidelné kontroly. Pro obsah některých mykotoxinů platí legislativně stanovené limity, které nesmí být překračovány. Ochrana před plísněmi je důležitá i v domácnosti. Potraviny by měly být chráněny před vlhkem dobře uzavíratelnými obaly, pozor je třeba dávat na dostatečné usušení hub nebo ovoce. Pokud nemůžete zajistit důkladné usušení, potraviny raději zamrazte. Nikdy také nekonzumujte potraviny nakaženou plísní, v žádném případě nestačí jen odstranit postiženou část. Před plísněmi chraňte také zvířata.

• Strumigeny

Tvorba hormonů štítné žlázy může být nepříznivě narušena nadbytečným příjmem tzv. strumigenů. Jejich negativní účinek spočívá v ovlivnění enzymů zodpovědných za přeměnu jódu na jeho aktivní formu. Strumigeny se přirozeně nacházejí v celé řadě druhů zeleniny a luštěnin, typickým příkladem je brukvovitá zelenina (zelí, kapusta, růžičková kapusta, ředkev, pekingské zelí, řepka, brokolice, ředkvičky apod.), cibule, česnek, hrách, fazole, čočka, sójové boby. Za normálních okolností, tj. při dostatečném příjmu jódu a přiměřené konzumaci zeleniny nehrozí žádná rizika. Nicméně zvýšený příjem těchto látek (například u vegetariánů či veganů) může vést ke vzniku strumy i při mírném nedostatku jódu. Obsah strumigenů se snižuje vlivem tepelné úpravy a téměř se ztrácí v procesu fermentace. Zástupcem strumigenů jsou glukosinoláty, které slouží jako ochrana rostlin před škůdci. Jejich produktem odbourávání jsou tzv. isothiokyanáty, které vykazují značné biologické účinky. Jejich nejvýznamnějším představitelem je sulforafan, který chrání před různými druhy rakoviny a také snižuje riziko kardiovaskulárních chorob.

• Antinutriční bílkoviny

Využitelnost rostlinných, resp. luštěninových bílkovin je přibližně o 40 % snížena přítomností inhibitorů proteáz (omezují činnost trávicích enzymů pro bílkoviny), které patří mezi tzv. látky antinutriční. Antinutriční účinky inhibitorů proteáz lze částečně snížit dostatečnou tepelnou úpravou luštěnin, popř. naklíčením. Do této skupiny se řadí i lektiny, které mohou vyvolat zažívací potíže. Oproti inhibitorům proteáz jsou tepelně stabilnější, jejich obsah však efektivně snižuje dostatečně dlouhé máčení před tepelnou úpravou. Každopádně vodu z výluhu se nedoporučuje používat, luštěniny po máčení vždy vaříme v čisté vodě.

• Steroidní glykoalkaloidy

Souhrnně se všechny steroidní glykoalkaloidy označují solanin. Nachází se hlavně v nazelenalých částech brambor a rajčat.

Obsah solaninu může významně vzrůstat v okamžiku, kdy je rostlina vystavena stresu (například došlo k poranění hlízy, poškození natí mrazem nebo škůdci). Solanin je tepelně dost odolný, nicméně značnou část lze odstranit vyluhováním do varné vody. Vysoké dávky solaninu by mohly způsobit poškození zažívacího ústrojí a nervové poruchy.

• Kyselina šťavelová

Kyselina šťavelová se ve zvýšené míře vyskytuje ve špenátu, mangoldu, reveni, červené řepě, listech amarantu a pohanky. Nepříznivý účinek kyseliny šťavelové spočívá v narušení hospodaření s vápníkem. U lidí, kteří mají dispozice k tvorbě ledvinových kamenů, zvyšuje riziko vzniku kamenů vytvářených šťavelanem vápenatým. Obsah kyseliny šťavelové klesá vyluhováním při vaření, při pravidelném příjmu uvedených potravin je vhodné navýšit příjem vápníku.

• Kyselina fytová

Kyselina fytová se vyskytuje především v luštěninách, olejninách a cereáliích. Tvoří nerozpustné komplexy s minerálními látkami, čímž snižuje jejich biologickou využitelnost. Její nepříznivý vliv byl prokázán u stravitelnosti bílkovin, aminokyselin a škrobu. Negativní efekt kyseliny fytové lze snížit tepelným opracováním rostlinných produktů. Kyselina fytová se však může projevat i pozitivně. V pokusech na zvířatech bylo prokázáno, že snižuje riziko rakoviny tlustého střeva a prsu.

S jakými nutričními nedostatky je spojena výhradně rostlinná strava?

Rostlinná strava bývá spjata především s rizikem nedostatečného příjmu vitamínu B₁₂, vitamínu D, vápníku, železa, jódu, mastných kyselin, selenu a zinku. Zejména u dětí hrozí nízký příjem bílkovin a energie. Důvodem nízkého energetického příjmu je celkově nižší energetická denzita rostlinné stravy a vysoký podíl vlákniny, která má významný sytící efekt. Rostlinné potraviny obsahují méně plnohodnotných bílkovin, je tedy nutné mít potřebné znalosti o výživě a kombinovat různé bílkovinné zdroje (především výrobky ze sóji a dalších luštěnin, obilovin, pseudoobilovin, ořechů a alternativ masa a mléčných výrobků). Podle doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy není veganství doporučováno u dětí do ukončeného druhého roku života.

Veganská strava by měla být obohacována o chybějící složky (vitamin B₁₂, B₂, D, vápník) formou doplňků stravy nebo fortifikovaných potravin. Studie ukazují, že až 75 % veganů přijímá ve stravě málo vápníku. Nízkým příjmem vápníku a rozvojem osteoporózy jsou ohroženy především ženy, které by měly raději volit lakto-ovo vegetariánství.

Závěr

Zvyšující se počty stoupenců vegetariánství či veganství jsou velmi vítané. ALE. I zde je třeba používat zdravý rozum, v případě nemoci se poradit o novém výživovém stylu s lékařem nebo nutričním terapeutem a předem si zjistit co nejvíce informací. Není třeba se také hned nutit do striktního veganství nebo vegetariánství, velmi oblíbeným směrem je tzv. flexitari-

ánství. V podstatě jde o směr, kdy v jídelníčku dominuje rostlinná strava, ale čas od času je možné dopřát si i maso. Lze tak zabránit případným nutričním nedostatkům, a přitom těžit ze všech benefitů rostlinné stravy.

Novinkou poslední doby je tzv. klimatarianství. Jde o směr, který se vyznačuje vysokou spotřebou rostlinných potravin a nízkým zastoupením potravin živočišného původu. Preferována je konzumace lokálně vyprodukovaných potravin z ekologicky kontrolovaného zemědělství. Cílem je snížit co nejvíce zátěž zemědělství na životní prostředí a zamezit plýtvání potravinami. Apeluje na tzv. bezezbytkovost, tedy pokud již jíte maso, měli byste zařazovat i méně atraktivní části, především vnitřnosti, a u rostlinných potravin se snažit využít všechny části rostliny – od kořínku po listy. Tato myšlenka je velmi sympatická a pokud máte zájem o inspiraci, doporučuji si přečíst knihu Konec plýtvání jídlem z nakladatelství Kazda.

Vedle výběru potravin a jejich zastoupení v potravním koši nesmírně záleží na dalším zpracování. Smažené pokrmy, byt veggie, nebo vysoce zpracované potraviny několikrát do týdne nejsou tím pravým.

Je třeba také myslet na to, že ne všechny potraviny živočišného původu je možné adekvátně nahradit rostlinnými variantami. Bez problémů to jde u masa, leč třeba u sýrů to je oříšek. Většina výrobků (kromě výrobků ze sóji) má minimum bílkovin a jednou z hlavních složek bývá kokosový olej s nepříliš příznivým složením mastných kyselin.

Jak zvýšit příjem potravin rostlinného původu?

- Rozšiřte sortiment

Dejte si třeba závazek, že každý týden zařadíte do svého jídelníčku jednu novou potravinu rostlinného původu. Najděte si

také zajímavý recept a směle do toho. Jednou to může být luštěninová mouka, jindy černé fazole, další týden seitan a na závěr měsíce mandlový krém.

- Se zeleninou nešetřete

Základní doporučení velí denně sníst 400 g zeleniny, ale zelenina je v podstatě jedinou skupinou potravin, kde nemusíte hledět na množství. Vůbec nevadí, že budete mít k obědu zeleninovou polévku, celozrnné těstoviny s dušenou zeleninou a sýrem a k tomu ještě zeleninový salát. Zeleninu můžete nastroumat i do sladkých pokrmů (příkladem je vynikající mrkvový dort, dýňové košíčky nebo ovesné sušenky), používejte ji k ozdobení talíře, obkládejte jí pečivo nebo ji chroupejte jen tak.

- Kombinujte

Nebojte se kombinovat zeleninu s luštěninami nebo zeleninu s ovocem. Když děláte masový pokrm, dbejte na to, aby alespoň dva díly byly rostlinného původu. Samozřejmě se počítá i příloha, kterou pro změnu můžete ozvláštnit přidávkem luštěnin, naklíčených obilovin nebo hráškem či kukuřicí.

- Luštěniny nejen jednou týdně

Luštěniny zařazujte do jídelníčku minimálně 1× týdně. Když ale objevíte kouzlo luštěnin, bude vám to málo. Na trhu je již velké množství luštěninových pomazánek, které jsou chutné a nutričně vyvážené, takže odpadá namáčení a zdoluhavé vaření luštěnin. Alespoň částečně nahraďte tavené sýry, máslo nebo pomazánkové máslo rostlinnými pomazánkami.

- Ke svačině ořechy

Ořechy sice nelze jíst bez omezení, protože obsahují značné množství tuku, nicméně jako dopolední svačina v kombinaci s čerstvým nebo sušeným ovocem jsou prima. Dělejte si i různé „studentské“ směsi podle vlastní chuti. Někomu se zdají především lískové ořechy nebo mandle nahořklé, a proto je nejí. Nechte je tedy krátce povařit a pak je oloupejte, rázem budou sladké. Z ořechů se vyrábějí i chutné pomazánky.

Tab. 1: Náhrada živočišných potravin rostlinnými variantami

Maso	Tofu, tempeh, Robi maso, Klaso. Luštěniny: cizrna, hrách (žlutý, zelený), fazole (červené, černé, červená ledvina, mungo, bílé malé, velké máslové, adzuki), čočka (černá, červená, zelená, žlutá), hrách (zelený, žlutý). Z luštěnin mají značný nutriční význam i luštěninové mouky (hrachová, cizrnová, fazolová, čočková). Luštěniny se hodí do polévek, hlavních pokrmů, salátů, na přípravu pomazánek, dippů i do sladkých receptů. Obiloviny: rýže, oves, žito, pšenice špalda, pšenice, jáhly, kukuřice, čirok a pseudoobiloviny (pohanka, quinoa, amarant) Přednost mají celozrnné obiloviny a výrobky z nich. Nutričně cenné jsou i sušené klíčky obilovin, například pšeničné.
Vejce	Lahůdkové droždí, hrachová mouka.
Mléko a mléčné výrobky	Sójové nápoje, mandlové nápoje, rýžové a ovesné nápoje*, mandlové, sójové, kokosové zakysané náhrady jogurtu, rostlinné náhrady smetany, kokosové „mléko“.
Sýry	Rostlinné náhražky sýra**, tofu natural, ořechové pasty.
Máslo, sádlo	Rostlinné oleje a margaríny.
Med	Rostlinné sirupy (čekankový, agávosý, javorový atp.).

* Rýžové a mandlové nápoje mají nízký obsah bílkovin, je proto vhodné je obohacovat rostlinným proteinem.

** Rostlinné náhražky sýra zpravidla mívají nízký obsah bílkovin, zejména pokud je jako hlavní surovina použitý kokosový olej a rostlinný škrob. Výrobky ze sóji mají obsah bílkovin vyšší.

Tab. 2: Co nesmí chybět v rostlinném jídelníčku

Ořechy a semena	Ořechy a semena jsou zdrojem energie v podobě tuků, ale poskytují i cenné bílkoviny, vlákninu a řadu vitaminů a minerálních látek. Například mandle, para ořechy, sezam a mák dodávají vápník, vlašské ořechy hořčík a vitamin B ₆ , chia semena a lněné semeno n-3 mastné kyseliny, dýňová semena zinek, konopné semeno bílkoviny atd. Výhodné je zařazovat i ořechové pasty, například mandlovou, z kešu nebo para ořechů.
Mořské řasy	Mořské řasy jsou především zdrojem jódu (nejvyšší obsah mají řasy druhu Kombu, méně Wakame) a řady vitaminů a minerálních látek, bílkovin, antioxidačně působících látek a vlákniny. Z hlediska obsahu aktivního vitaminu B ₁₂ je nejúčinnější řasa Nori. V doplňcích stravy z řas (Chlorella, Spirulina atp.) byla zjištěna neaktivní forma vitaminu B ₁₂ . Řasy by měly být konzumovány pravidelně v přiměřeném množství (například do polévek, salátů, dušených pokrmů, smoothie). ***
Zelenina	Některé druhy zeleniny jsou důležitým zdrojem vápníku (kadeřávek, brokolice, růžičková kapusta, květák, pak choi, ředkvičky, kedlubny).
Ovoce	Ovoce je významným zdrojem vitaminů, minerálních látek, vlákniny a antioxidantů. Sušené ovoce poskytuje především energii, vlákninu a minerální látky.
Rostlinné oleje	Na potřebné n-3 mastné kyseliny je bohatý především lněný, sezamový, řepkový, z vlašských ořechů.
Fermentované potraviny	Příkladem je fermentovaný sójový výrobek tempeh, který je zdrojem vitaminu B ₁₂ . I ostatní fermentované výrobky na bázi sóji (miso, sójové omáčky, natto) poskytují vitaminy B skupiny (riboflavin, niacin, pyridoxin, kobalamin).
Fortifikované potraviny	Příkladem potravin obohacených o vitamin B ₁₂ jsou: rostlinné nápoje, snídaně cereálie. Příkladem potravin obohacených o vápník jsou: rostlinné nápoje, sójové náhrady jogurtu, některé rostlinné náhrady sýra. Příkladem potravin obohacených o vitamin D jsou: rostlinné náhrady mléka, jogurtů, margaríny, snídaně cereálie.

*** Osoby, které se léčí s poruchou funkce štítné žlázy nebo ledvin, by měly užívání mořských řas konzultovat s odborníkem. Důvodem je zvýšené riziko vedlejších účinků po jejich konzumaci, případně zvýšená zátěž organismu jódem a také riziko kontaminace těžkými kovy či přítomnost různých toxinů.

Ukázka jídelníčku s vyšším zastoupením potravin rostlinného původu

Snídaně: celozrnný chléb, pomazánka z kešu ořechů, banán, bílá káva se sójovým mlékem

Přesnídávka: ovocný salát s melounem cantalupe, slunečnicová semínka

Oběd: celozrnné těstoviny, boloňská omáčka ze sójového granulátu, parmezán, hlávkový salát

Svačina: kefirové mléko s oSTRUŽINAMI, ovesné sušenky

Večeře: krůtí maso pečené v červených, žlutých paprikách a houbách, bulgur s hráškem, salát

Literatura

1. Gojda, J., Selinger, E. Zdravotní rizika a benefity rostlinné stravy. Přednáška na konferenci Výživa ve 21. století, 23. září 2020, Praha. (online: <https://www.vyzivaspol.cz/videozaznamy-z-vyrocní-konference-spv-vyziva-ve-21-století>)

2. Kunová, V. Změny stravovacích zvyklostí dospělé populace. Přednáška na konferenci Výživa ve 21. století, 23. září 2020, Praha. (online: <https://www.vyzivaspol.cz/videozaznamy-z-vyrocní-konference-spv-vyziva-ve-21-století>)
3. Min-Soo, K., Seong-Soo, H., Eun-Jin, P., Jin-Woo, B. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep* 5, 5: 765–775, 2013.
4. Prugar, J. et al. Kvalita rostlinných produktů na prahu 3. tisíciletí. Praha: Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, 2008.
5. Světnička, M. et al. Rostlinná strava: od batolecího věku po dospívání. *Pediatr praxi* 21, 4: 264–269, 2020.

PHDR. KAROLÍNA HLAVATÁ, PH.D.
OB klinika
Pod Krejčárkem 975
130 00 Praha 3
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

John Heysham Gibbon

1903–1973

Kapitoly z historie

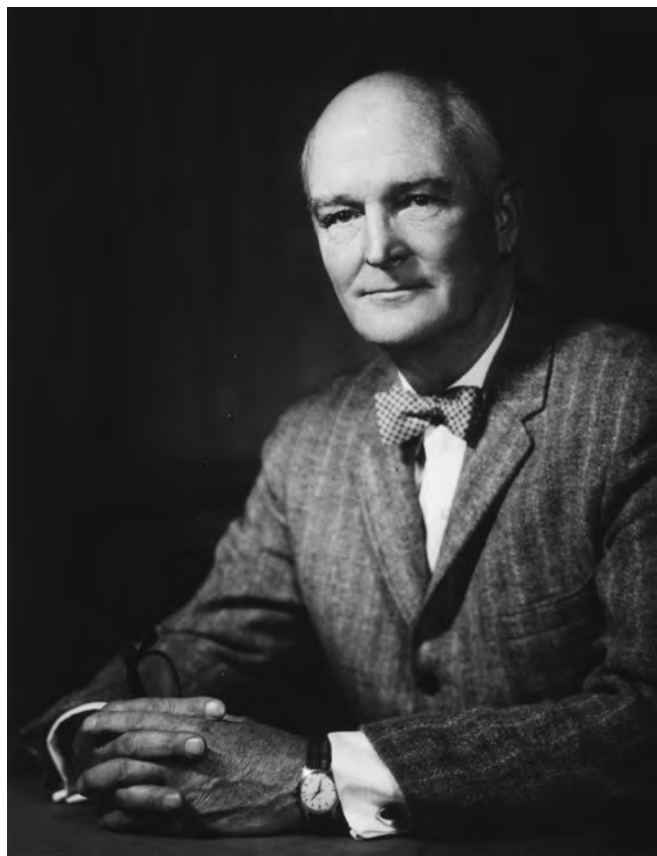
Americký chirurg John H. Gibbon je v historii světové medicíny zapsán ve spojitosti s objevem mimotělního oběhu.

Nancy Duinová a Jenny Sutcliffová ve své publikaci *Historie medicíny* uvádějí, že v říjnu roku 1930 byl americký chirurg John H. Gibbon ml. jedním z týmu, který v Bostonu operoval ženu známou nyní pouze jako „Edith S.“. Při operaci se jí snažili odstranit rozsáhlou plicní embolií. Když žena zemřela, Gibbon se rozhodl sestavit přístroj, který by během operace nahradil srdce a plíce.

Práce trvala dlouhých 23 let. Gibbonův první přístroj se skládal z dutého kovového válce, který se otáčel okolo vodorovné osy. Na vnitřní straně válce byla odstředivou silou udržována tenká vrstva krve protékající válcem, do kterého byl vháněn kyslík. Tímto způsobem ale nebylo možné okysličit krev dostatečně rychle a zdálo se, že Gibbonovo úsilí je odsouzeno k nezdaru. Až jeden z jeho spolupracovníků přišel s nápadem pokrýt hladký vnitřní povrch válce drátěnou sítkou, která ve vrstvě krve vyvolala turbulenci a zvětšila její povrch. Krev se potom okysličovala osmkrát až desetkrát rychleji, a to už stačilo pokrýt potřeby dospělého člověka.

Gibbon předvedl výtvar svého týmu **Thomasu Watsonovi**, prezidentovi společnosti IBM. Inženýři této společnosti pak zkonstruovali kompaktní přenosný aparát. Začátkem 50. let 20. století se Gibbon pustil do série pokusů na zvířatech – vytvářel u nich srdeční vady a opět je napravoval – aby zdokonalil svou chirurgickou techniku. Výsledky svých prvních pokusů byl Gibbon poněkud zklamán. Poté však úspěšně spolupracoval se známým americkým kardiochirurgem **Johnem Websterem Kirklinem** (1917–2004), který působil na slavné klinice Mayo v americkém Rochesteru.

V roce 1952 operoval prvního pacienta – patnáctiměsíční dítě. Krátce po operaci zemřelo, příčinou ale byla nesprávná diagnóza, nikoli samotná operace. Druhým pacientem byla osmnáctiletá **Cecelia Bavoletková**, která měla vrozený defekt přepážky mezi srdečními komorami. Gibbon jí operoval 6. května 1953. Patientka byla 45 minut napojena na mimotělní oběh; její vlastní srdce a plíce nepracovaly 26 minut, nežli byl otvor v mezisíňové přepážce operačně uzavřen. Mimotělní oběh plně nahradil funkci dívčina srdce.



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

Cecelia se úplně uzdravila. Sláva první pacientky napojené na umělé srdce a plíce jí ale působila psychické problémy. Když byla nucena poskytovat rozhovory a vystupovat na veřejnosti, nechala si změnit číslo telefonu a stáhla se do soukromí. V roce 1963, deset let po operaci, se ale stala „srdcovou královnou“ americké kardiologické společnosti a dostala vyznamenání od amerického prezidenta **Lyndona Johnsona** (1908–1973).

Dodejme ještě, co po Gibbonově objevu následovalo. Další výzkum mimotělního okysličování krve prováděl především jiný americký chirurg – **Clarence Walton Lillehei** (1918–1999) – na univerzitě v Minnesotě. Ten se domníval, že Gibbonův přístroj není dostatečně spolehlivý a v roce 1954 použil při operaci dítěte místo stroje jednoho z jeho rodičů. V dalším roce použil místo oxygenátoru psí plíce a po několika měsících vyvinul jednoduchý plastický oxygenátor na jedno použití. Uskutečnil celkem 48 operací. Všechny tyto postupy byly mimořádně úspěšné.

Mgr. Josef Švejnoha