

Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti

PETRUS SVAČINA HOC ANNO SEXAGENARIUS

Sborník prací k 60. narozeninám
primáře MUDr. Petra Svačiny



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
MEDLINE/Index Medicus, CHEMICAL ABSTRACTS,
INIS Atomindex, Bibliographia medica čechoslovaca

MEDICA
PUBLISHING &
CONSULTING

Supplementum 3

PETRUS SVAČINA HOC ANNO SEXAGENARIUS

Sborník prací k 60. narozeninám primáře MUDr. Petra Svačiny

Obsah

Osobní zprávy | Personalia

Dopis Petru Svačinovi Epistola ad Petrum J. Vorlíček	7
---	---

Původní práce | Original Contributions

Kinetika diethylhexylftalátu v průběhu hemodialýzy ve vztahu ke koncentracím glukózy a krevních tuků v krvi nemocných Kinetics of diethylhexylphtalate during hemodialysis in relationship to concentrations of glucose and blood lipids in patients' blood K. Ševela	9
--	---

Pravidelná peritoneální dialýza a transplantační léčení Regular peritoneal dialysis and transplantation therapy D. Sobotová, M. Nedbálková, A. Zharfbin, M. Kuman	17
--	----

Přehledné referáty | Reviews

Akutní nevarikózní krvácení do horní části zažívacího traktu Acute upper gastrointestinal tract non-varicose bleeding P. Dítě, I. Novotný, J. Dolina	22
---	----

Farmakoterapie virových hepatitid a význam očkování Pharmacotherapy of viral hepatitis and the importance of vaccination P. Husa	29
---	----

Očkování proti chřipce v léčbě a prevenci kardiovaskulárních chorob: Nová indikace staré léčby Vaccination against influenza in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: A new indication of an old therapy H. Němcová	34
---	----

Současné možnosti terapie diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky (PAD) Current choices in the treatment of type 2 diabetes with oral antidiabetics (OAD) J. Olšovský	38
--	----

Kardiorenální syndrom u nemocných se srdečním selháním <i>Cardiorenal syndrome in patients with cardiac failure</i> L. Pluháček, J. Špác	44
Diagnostika hypertenze – současnost a budoucnost <i>Diagnostics of hypertension – at present and in future</i> J. Siegelová, B. Fišer	50
Perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu – ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor <i>Perspectives in the treatment of non-small cell lung carcinoma – influence on epidermal growth factor receptor</i> J. Skříčková, L. Babičková, M. Tomíšková	54
Metabolický syndrom <i>Metabolic syndrome</i> M. Souček	61
Kardiovaskulární choroby u nemocných s poškozenou funkcí ledvin <i>Cardiovascular diseases in patients with impaired renal function</i> J. Špác	67
Vývoj doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze <i>The development of guidelines for diagnostics and treatment of hypertension</i> J. Špinar, J. Vítovec	75
ACE inhibitory a sekundární prevence ICHS <i>ACE inhibitors and secondary prevention of IHD</i> J. Vítovec, J. Špinar	83

Vnitřní lékařství

Supplementum 3 ■ červen 2005 ■ ročník 51

Vedoucí redaktor

prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., Bratislava

Editor emeritus

doc. MUDr. Dušan Mrkos, CSc., Brno

Redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
 prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., Bratislava
 doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., Praha
 doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., Olomouc
 doc. MUDr. Jozef Gonsorčík, CSc., Košice
 prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC, Praha
 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), Praha
 doc. MUDr. Petr Husa, CSc., Brno
 doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., Martin
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Peter Pončuch, CSc., Bratislava
 prim. MUDr. Jaroslav Přehnal, CSc., Zlín
 prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., Bratislava
 prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC, Plzeň
 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín
 doc. MUDr. František Salajka, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc., Praha
 doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Brno
 doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Brno
 prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Praha
 prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., Olomouc
 prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Brno
 prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC, Brno



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

Vnitřní lékařství

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s Medica Publishing and Consulting, s.r.o.
 Vedoucí redaktor prim. MUDr. Petr Svačina, zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

Registrační značka MK ČR E 1202. ISSN 0042-773X.

Nakladatel: Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 311,
 e-mail: medica@medic.cz. Šéfredaktorka: PhDr. Eliška Skalková. Odpovědná redaktorka Mgr. Kateřina Svobodová.

Grafická úprava: Medica Publishing and Consulting – Karel Zlevor. Jazykový redaktor PhDr. Boris Skalka.

Vychází 12krát ročně. Předplatné na rok 1 260 Kč (1 668 Sk), jednotlivé číslo 105 Kč (139 Sk). Informace o předplatném
 na rok 2005 podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá: Medica Publishing and Consulting, s.r.o.,
 e-mail: medica@medic.cz, informace o podmínkách inzerce v roce 2005 poskytuje a objednávky přijímá:

Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Mgr. Kateřina Svobodová, e-mail: svobodovak@medic.cz.

Rukopisy zasílejte na adresu: prim. MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno.
 e-mail: petr.svacina@fnusa.cz

COLLEGAE ET AMICI
AD HONOREM

PETRI SVAČINA

MEDICINAE UNIVERSAE DOCTORIS,
MEDICI PRIMARIJ,
HOC ANNO SEXAGENARIJ
HANC LAUDATIONEM
COMPONI, SCRIBI, DEDICARI
GRATISSIMO ANIMO CURAVERUNT.

AD MULTOS ANNOS!

J. Vorlíček, D. Sobotová, M. Nedbálková, A. Zharfbin,
M. Kuman, K. Ševela, P. Dítě, I. Novotný, J. Dolina, P. Husa,
H. Němcová, J. Olšovský, L. Pluháček, J. Siegelová, B. Fišer,
J. Skříčková, L. Babičková, M. Tomíšková, M. Souček, J. Špác,
J. Špínar, J. Vítovec

MEDICA
PUBLISHING &
CONSULTING



ZENTIVA

PRO.MED.CS
Praha a.s.

KRKA

NOVARTIS

Roche


Fresenius Medical Care



CURRICULUM VITAE SCRIPTUM PAUCIS

Petr Svačina, osobnost českého vnitřního lékařství, významný lékař a organizátor zdravotnictví, bývalý primář interního oddělení nemocnice na Kolišti v Brně, bývalý primář I. interního oddělení nemocnice v Hodoníně, bývalý vědecký sekretář a místopředseda Spolku lékařů českých v Brně, bývalý ředitel Institutu pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, člen výboru České internistické společnosti ČLS JEP, šéfredaktor časopisu Vnitřní lékařství, primář II. interní kliniky FN U sv. Anny v Brně, čestný člen České lékařské společnosti J. E. Purkyně, se dožívá 60 let.

Dopis Petru Svačinovi (Epistola ad Petrum)

Milý Petře,

pokud nám čas běží tak rychle, že si to ani neuvědomujeme, můžeme mluvit o štěstí. Znamená to mimo jiné, že nemáme vážné obtíže zdravotní, pracovní ani osobní. To ale neznamená, že se nesluší zastavit se a zavzpomínat si, když přijde čas slavit šedesátku. Říká se, že člověk může získat pravé přátelé jen v dětství a jen ti ho pak mohou provázet celý život. My dva jsme tedy asi výjimkou, seznámili jsme se až ve 4. ročníku na brněnské medicíně, když nás doc. Kilián učil, jak si správně obléci operační plášť. Předtím jsem studoval na hradecké fakultě a příležitost k seznámení tedy nebyla. V té době jsem tě začal poznávat jako velmi bystrého studenta, dobrého společníka, člověka, který miluje rodnou Vysočinu a své rodiče, ředitele školy a učitelku v Novém Městě na Moravě. Tam byly tvoje kořeny, odtud jsi pocházel a i odtud jistě čerpáš sílu, inspiraci a lásku ke všemu, co naplňuje tvůj život. Tvoje rodiče jsem poznal až později, byli to laskaví, moudří a pilní lidé, prostě takoví rodiče, které by si každý přál.

Nastal čas promoce a my jsme společně promovali v den státního svátku Francie, 14. července 1969. Byl jsi vždy frankofonně zaměřený, a tak to datum bylo skoro samozřejmé. Pak se naše cesty na krátkou dobu rozešly, ale brzy jsme opět byli spolu, a to na II. interní klinice Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, tehdy za vedení prof. Františka Hendricha. Atestaci z vnitřního lékařství I. stupně jsi složil v roce 1973, půl roku po mně, chyběly ti administrativně 4 dny praxe, a tak jsme nemohli atestovat spolu. Patřil jsi tehdy mezi spoluzakladatele hemodialyzačního pracoviště na II. interní klinice, kde jsem později pracoval i já. Bydleli jsme spolu v jednom inspekčním pokoji, naším spolubydlícím byl v jedné době i prof. Štejfá, nyní nestor české kardiologie. Na nově založeném pracovišti jsme nejen společně překonávali odborné a organizační obtíže, ale zažili i hodně legrace, byli jsme mladí a uměli jsme se radovat ze života.

Také si vzpomínám na náš první zahraniční lékařský sjezd, to bylo v roce 1974, byli jsme na internistickém sjezdu v Lipsku v tehdejší Německé demokratické republice. Musím připomenout, že v té době byla účast mladého, ale vlastně každého lékaře na zahraničním sjezdu výjimečnou, v podstatě velkou událostí. Snad nejvíce na nás tehdy zapůsobilo, že jsme v rámci různých sjezdových akcí poznali blíže, a dá se říci z lidské stránky, tehdejší osobnosti české interní medicíny, například profesory Hendricha, Pacovského a Štorka. Tehdy byl dost velký odstup mezi profesorem a mladým lékařem, a proto společné večere s vyprávěním zážitků nejen z medicínského života, účast na koncertu, či hledání hotelu v pozdních nočních hodinách, patřily k objeveným zážitkům.

Naším velkým společným zážitkem byly přípravy na II. atestaci z vnitřního lékařství v roce 1976 v Praze. Plánovali jsme tři měsíce společného pobytu na pražském doškolováku, tehdy se ještě bydlelo jen na Ruské ulici na Vinohradech. Už sehnání ubytování byl velký problém, ubytovací kapacity nestačily, nová budova na Budějovické ulici ještě neexistovala. Nakonec jsme se rozhodli pro speciální postup a prostřednictvím Interflory jsme paní, které měla ubytování na starosti, předem poslali velkou kyticí růží. Když jsme pak přijeli do Prahy, vítala nás paní slovy: „Chlapci, mám u vašeho jména velkou tečku,“ – a společné ubytování bylo zajištěno, i když záchod a sprcha byly pro všechny na chodbě. Přijeli jsme do Prahy tvojí Škodou 100 doslova plnou knih, zadní sedadla byla knihami zcela zarovnána. Už první lekce byla pro nás zcela zdrcující. Před přednáškou byl na tabuli již předem napsán vzorec inzulinu, který je samozřejmě značně komplikovaný. Hned na začátku přednášky se přihlásil jeden kolega (vzájemně jsme se ještě neznali) a řekl: „Ten vzorec inzulinu je špatně.“ Potom vstal a opravil ho. Skoro jsme se tehdy zhroutili a říkali si – tady tedy opravdu nemáme co dělat. Nicméně, atestaci jsme nakonec udělali, oba s pochvalou. I během přípravy jsme našli čas na každodenní „velkopopovického kozla“, jednou týdně na návštěvu divadla (nikdy později jsem nebyl tak často v divadle) či

na jiný kulturní zážitek. Jednou jsme zajeli i do Jaroměře za mými rodiči, maminka nám upekla jablečné buchty. Těsně před atestací jsme zažili dvě příhody. Hlavní examinátor, výživář prof. Mašek, nás jednou potkal a na naši naivní otázku, co bude hlavně zkoušet, pravil: „Stačí se naučit oba díly biochemie a atestace je zajištěna.“ Také varování našeho asistenta: „Hoši, když pan profesor řekne něco špatně z kardiologie, tak mu neodporujte,“ patřilo k silným zážitkům.

Naše společné působení na II. interní klinice skončilo v roce 1979, od 1. 1. 1980 jsi přešel na interní oddělení v Brně na Kolišti jako zástupce primáře a později jsi tam působil jako primář.

Naše přátelské vztahy však pokračovaly a setkávali jsme se i odborně. Působili jsme po roce 1980 společně v poradním sboru krajského internisty prof. Klabusaye, ty jako městský internista a já za onkologii. V roce 1994 jsi se stal ředitelem Institutu pro další vzdělávání zdravotnických pracovníků v Brně. Společně jsme se zúčastňovali na postgraduálním vzdělávání lékařů a sester. V době mého působení ve funkci děkana LF MU jsi byl členem Vědecké rady LF MU.

Dobrou příležitostí pro naše setkávání byla i Tvoje úloha při organizování Spolku lékařů českých v Brně, Tvoje působení, ve spolupráci s prof. Klabusayem, při zrodu dnešních Vanýskových dnů, Tvoje práce ve výboru České internistické společnosti ČLS JEP. Za mimořádně šťastné pro českou internu považuji Tvoje působení v časopise Vnitřní lékařství, který jsi výrazně zkvalitnil po všech stránkách.

I tak pilně pracující člověk s výborným rodinným zázemím má své koníčky. Moje maminka pochází z malé vesnice Rozseč nad Kunštátem, která leží v překrásné přírodě 600 m nad mořem. Mám tam řadu příbuzných, a tak, když tam v roce 1991 vysvěcovali kapličku, vybudovanou vlastníma rukama, jel jsem na tuto slavnost. Byl jsem hodně překvapený, když jsem Tě tam potkal a slyšel, že jsi koupil v Rozseči chalupu, kterou zvelebuješ. Opět jsme se tedy setkali a společně patřili na jedno místo. Bylo mi jasné, že chalupa na Vysočině Ti umožní nejen klidnou rekreaci, ale i pěstování tvých oblíbených sportů, jízdy na běžkách a na kole.

Ke specifickým našeho zdravotnictví patří i počet ministrů zdravotnictví, které jsme museli společně přežít: Plojhar, Vlček, Prokopec, Klener, Bojar, Lom, Rubáš, Stránský, Roithová, Špidla, David, Fišer, Součková, Kubinyi, Emmerová. Jen jako ředitel přímo řízené organizace MZ jsi za pouhých 9 let zažil 7 ministrů!

Milý Petře,

můžeš se s radostí ohlédnout a být potěšen ze své dosavadní lékařské a organizační činnosti. Vždycky jsi byl a jsi výborným lékařem, kterého nezajímá jen nemoc, ale především trpící nemocný. Bez svých nemocných nemůžeš být, jak jsi to dokázal i při svém působení ve vysokých manažerských funkcích. Vždy jsi pracoval alespoň jeden den jako běžný ambulantní internista, zajímal jsi se o medicínu všedního dne, pomáhal jsi pacientům. A také jsi se k nim nakonec vrátil jako primář naší mateřské II. interní kliniky Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně. Zůstal jsi normálním člověkem se smyslem pro rovnováhu života, se zájmem nejen o nemocné, ale i o všechny v svém okolí. Dokážeš si vážit dobrého rodinného zázemí vytvářeného Tvojí ženou Hankou, ocenit dobré jídlo a pití, naplnit tak vzácný volný čas smysluplně, být kamarádem.

Přeji Ti, abys byl zdravý tělesně i duševně, měl radost z práce, koníčků a především z lidí, kteří tě mají rádi. Zůstaň mým kamarádem a nadále dokaz' vnímat, že jsi v podstatě šťastný člověk.

Tvůj
Jiří Vorlíček

Kinetika diethylhexylftalátu v průběhu hemodialýzy ve vztahu ke koncentracím glukózy a krevních tuků v krvi nemocných

K. Ševela

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Nemocní zařazení pro nezvratné selhání ledvin do chronického hemodialyzačního programu jsou vystaveni největší zátěži diethylhexylftalátu (DEHP). S PVC materiálem (hadice mimotělního oběhu) přichází do kontaktu jejich krev, a to v pravidelných intervalech, v průměru 12 hodin týdně. Z těchto důvodů je expozice DEHP u nemocných léčených hemodialýzou (7 až 25 mg během jedné hemodialýzy) významně vyšší, než představují expozice estery kyseliny ftalové z potravin, z peritoneálního roztoku nebo z infuzních roztoků (s výjimkou roztoků obsahujících cyklosporin A a některá další léčiva s přídavkem lipofilních rozpustidel). Autoři prokázali, že schopnost organismu odstraňovat DEHP z krve je snižována zvýšenými koncentracemi glukózy v krvi. Výluhy DEHP z hadic mimotělního oběhu do krve prokázaly těsnou přímou závislost na koncentracích triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu v krvi nemocných.

Klíčová slova: diethylhexylftalát – chronický hemodialyzační program – koncentrace glukózy v krvi – koncentrace krevních tuků v krvi

Kinetics of diethylhexylphthalate during hemodialysis in relationship to concentrations of glucose and blood lipids in patients' blood

Summary: Patients included in chronic hemodialysis programme for irreversible renal failure are exposed to the largest burden of diethylhexylphthalate (DEHP). Their blood comes into contact with PVC material (tubes of extracorporeal circulation) and this happens in regular intervals 12 hours per week on average. From these reasons the exposure to DEHP in patients treated with hemodialysis (7 až 25 mg during one hemodialysis) is significantly higher than the exposures to phthalic acid esters from food, peritoneal solution or infusion solutions (except for solutions containing cyclosporin A and some other drugs). Authors demonstrated that the ability of the body to eliminate DEHP from the blood is reduced by increased blood glucose concentrations. DEHP extracts from tubes of extracorporeal circulation coming into blood has shown close direct dependence on concentrations of triglycerides, LDL and total cholesterol in patients' blood.

Key words: diethylhexylphthalate – chronic hemodialysis programme – blood glucose concentration – blood lipid concentrations in blood

Úvod

Estery kyseliny ftalové, z nichž nejčastěji je používán diethylhexylftalát (DEHP), jsou přidávány pro svůj změkčující účinek do PVC (např. hadice mimotělního oběhu pro hemodialýzu). Z řady nežádoucích účinků DEHP (spermiotoxická, hepatonefrotická, teratogenní účinek) je nutné především upozornit na „proliferaci peroxizomů“ [1,2]. Tento efekt je způsoben nadprodukcí volných kyslíkových radikálů, které zvyšují inci-

denci nádorových onemocnění a vedou k lipoperoxidaci, která je spojena s akcelerací rozvoje aterosklerózy.

Jednotliví autoři se liší ve výpočtech množství DEHP, které je během jedné hemodialýzy deponováno do organismu, i v názorech na závažnost takové depozice pro organismus. U zvířat vedly k proliferaci peroxizomů a hepatomegalii jednorázové dávky 25–50 mg·kg⁻¹ [3,4]. I když jednotlivá dávka DEHP při hemodialýze u žádného z autorů nepřesahova-

la 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti, při prolongované expozici u nemocných v dlouhodobém chronickém dialyzačním programu byla prokázána proliferace peroxizomů a byly ovlivněny enzymy, které participují na β-oxidaci mastných kyselin a na transportu lipidů [3,5].

Z literárních údajů lze shrnout, že expozice DEHP je u nemocných léčených hemodialýzou významně vyšší než představují expozice estery kyseliny ftalové z potravin, z peritoneál-

ního roztoku používaného při peritoneální dialýze nebo z infuzních roztoků (s výjimkou roztoků obsahujících cyklosporin A a některá další léčiva s přísadkou lipofilních rozpustidel).

S ohledem na dlouhodobost expozice DEHP u hemodialyzovaných nemocných je třeba konstatovat, že tito nemocní představují nejvíce zatíženou skupinu nejen mezi nemocnými, ale i ve srovnání se zátěží u pracovníků ve výrobě plastů [6].

V této práci bylo prováděno klinické monitorování nemocných, při kterém byly stanoveny následující cíle:

- zjištění velikosti výluhů DEHP do krve při použití mimotělního oběhu pro hemodialýzu,
- hledání vztahů mezi laboratorními ukazateli a výluhy DEHP, který jako i jiné estery kyseliny ftalové patří k lipofilním látkám,
- popis okolností detoxikace a eliminace DEHP z organismu během hemodialýzy.

Metodika

Soubor nemocných

Do souboru byli zařazeni nemocní léčení pro chronické selhání ledvin v pravidelném hemodialyzačním programu. Výběr nemocných do souboru byl proveden metodou náhodného výběru. Záměrně nebyly zohledněny:

- věk nemocných
- pohlaví
- základní nozologická jednotka, která vedle k nezvratnému selhání ledvin
- celková doba léčení v chronickém hemodialyzačním programu
- tělesná hmotnost
- průměrný váhový přírůstek mezi dvěma hemodialýzami
- hodnoty krevního tlaku
- reakce krevního tlaku na ultrafiltraci při hemodialýze
- medikamentózní terapie
- spotřeba heparinu
- spotřeba erythropoetinu
- stupeň anémie, která chronické selhání ledvin provázela.

Všichni nemocní zařazení do souboru byli sledováni v průběhu jedné hemodialýzy. Příjem potravy u jednotlivých nemocných v průběhu hemodialýzy nebyl žádným způsobem omezován ani ovlivňován. Nemocní přijímali potravu během sledované hemodialýzy podle svých zvyklostí. Množství i složení potravy záviselo pouze na svobodné vůli jednotlivých nemocných.

Další údaje o nemocných zařazených do souboru lze shrnout takto:

- průměrný věk 57 let
- 15 žen, 5 mužů
- průměrná délka léčení na hemodialýze 42 měsíců
- biopsie ledvin (provedena u 8 nemocných): chronická glomerulonefritida 6krát, diabetická nefropatie 2krát.

Záměrně byly při těchto hemodialýzách použity sací a návratové sety pro mimotělní oběh od různých výrobců (Fresenius, SRN, Gama, ČR). Byl stanoven předpoklad, že se tímto opatřením zvětší rozptyl vyluhovaných množství DEHP do krve během jedné hemodialýzy, což se projeví také větším rozptylem koncentrací DEHP, resp. zvýší se horní hranice koncentrací DEHP dosahovaných v krvi nemocných během jedné hemodialýzy. U všech nemocných byl použit hemodialyzátor F-7 HPS (Fresenius, SRN).

Kvantitativní stanovení DEHP v krvi nemocných

Koncentrace DEHP v krvi byly stanoveny kvantitativně metodou HPLC (vysokoúčinná kapalná chromatografie). Podrobnosti metody stanovení: extrakce na třepače do oktanu etylatého, odpaření proudem dusíku, rozpuštění odparku v acetonitrilu (poměr acetonitril : voda je 9 : 1), separace DEHP na koloně Separon SGX C 18, mobilní fáze: hexan s 0,3 % metanolem, detekce v UV oblasti při 224 nm. Limit detekce 0,1 $\mu\text{g DEHP}\cdot\text{L}^{-1}$ vodného roztoku, limit detekce v celé kr-

vi 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Pro potvrzení identity DEHP byla použita plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií.

Ke kvantitativnímu stanovení byly odebrány vzorky krve:

1. z konce návratového setu v místě spojení tohoto setu a jehly zavedené do arteriovenózního zkratu nemocného
2. ze sací jehly zavedené do arteriovenózního zkratu nemocného v místě spojení této jehly se sacím setem mimotělního oběhu.

Vzdálenost mezi oběma jehlami zavedenými do arteriovenózního zkratu nebyla u žádného nemocného menší než 7 cm. U všech nemocných byla samozřejmě návratová jehla v krevním toku arteriovenózního zkratu zařazena za jehlou sací.

Vzorky krve byly z obou výše uvedených míst mimotělního oběhu odebrány:

- a) na začátku hemodialýzy (5 minut po zahájení hemodialýzy a nastavení stálého krevního průtoku),
- b) po 2 hodinách hemodialýzy,
- c) po 4 hodinách, to znamená na konci hemodialýzy, avšak ještě před zahájením návratu krve z mimotělního oběhu.

Během každé hemodialýzy bylo tak získáno 6 vzorků krve ke kvantitativnímu stanovení DEHP. Všechny vzorky byly ihned po odběru zmrazeny na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ve zmrazeném stavu byly transportovány do laboratoře, kde bylo ihned po transportu přistoupeno k jejich zpracování. Estery kyseliny ftalové byly stanoveny v celé krvi.

Laboratorní biochemické vyšetření

U všech nemocných zařazených do souboru byly dále odebrány vzorky krve k laboratornímu vyšetření. Seznam těchto vyšetření uvádíme dále v textu. Při těchto odběrech byl použit standardní odběrový materiál firmy Sarstedt na jedno použití. Všechny odebrané vzorky krve byly ihned

transportovány do laboratoře (v místě odběrového pracoviště), kde byly ihned zpracovány. Vzorokry krve byly odebírány ze sací jehly zavedené do arteriovenózního zkratu nemocného v místě spojení této jehly se sacím setem mimotělního oběhu. Odebrány byly na začátku hemodialýzy (5 minut po zahájení hemodialýzy a nastavení stálého krevního průtoku) a po 4 hodinách, to znamená na konci hemodialýzy, avšak ještě před zahájením návratu krve z mimotělního oběhu.

Seznam laboratorních ukazatelů, které byly na začátku a na konci hemodialýzy stanoveny u všech nemocných zařazených do souboru: glukóza v krvi (mmol.L^{-1}), cholesterol v krvi (mmol.L^{-1}), LDL (Low Density Lipoproteins) (mmol.L^{-1}), triacylglyceroly v krvi (mmol.L^{-1}), natrium v krvi (mmol.L^{-1}), bílkoviny v plazmě celkem (g.L^{-1}).

Dále byly stanoveny na začátku a na konci hemodialýzy: HDL (High Density Lipoproteins), albumin v krvi, osmolarita krve, urea v krvi, kreatinin v krvi, celkový bilirubin v krvi, draslík, fosfor, hořčík, chlor, vápník, železo v krvi, AST, ALT, cholinesteráza, leucinaminopeptidáza, amyláza, lipáza, kreatinkináza, alkalická fosfatáza a γ -glutamyl-transpeptidáza v krvi, volný hemoglobin v krvi, feritin, transferin v krvi, C-reaktivní protein v krvi, leukocyty, trombocyty, erytrocyty, saturace Fe a totální vazebná kapacita pro železo.

Další sledované ukazatele

Současně byly sledovány hemodynamické ukazatele v průběhu hemodialýzy:

- pokles hodnot systolického krevního tlaku
- pokles hodnot diastolického krevního tlaku
- pokles hodnot středního tlaku krve (STK), vypočítaného podle rovnice:

$$\text{STK} = \frac{(\text{systolický tlak} + 2 \times \text{diastolický tlak})}{3} \quad \{1\}$$

- pokles hodnot středního tlaku krve vztažený na jednotku ultrafiltrovaného množství vody během časové jednotky [korigovaný střední tlak krve (STK kor.)], odvozený z poklesu středního tlaku krve během celé hemodialýzy, děleného počtem litrů filtrací odstraněné vody a počtem hodin hemodialýzy.

Metody zpracování získaných výsledků

Stanovené hodnoty koncentrací DEHP byly zaneseny do grafů na osu y, na ose x byly zaneseny hodiny hemodialýzy. Získané body odpovídající koncentracím při vtoku do organismu (návratový set mimotělního oběhu) byly propojeny, podobně jako body odpovídající koncentracím při výtoku z organismu (sací set mimotělního oběhu). Obě takto získané křivky byly použity k výpočtu ploch pod křivkami:

1. AUC_i – plocha pod křivkou aktuálních koncentrací DEHP při vtoku z mimotělního oběhu do organismu ($\mu\text{g.h.L}^{-1}$)
2. AUC_e – plocha pod křivkou aktuálních koncentrací DEHP při výtoku z organismu do mimotělního oběhu ($\mu\text{g.h.L}^{-1}$).

Pro výpočet K_E , koeficientu extrakce pro DEHP byla použita rovnice

$$K_E = (AUC_i - AUC_e) / AUC_i \quad \{2\}$$

Hodnota K_E podle této rovnice vyjadřuje průměrnou hodnotu platnou pro sledovaný časový úsek, to znamená 4 hodiny provádění hemodialýzy.

Z aktuálních hodnot koncentrací DEHP, platných pro 2. a 4. hodinu hemodialýzy, byly vypočteny aktuální hodnoty koeficientů extrakce $K_E(2.h)$ a $K_E(4.h)$, platné pro příslušné časové okamžiky (konec 2. nebo 4. hodiny hemodialýzy). Výpočet byl proveden podle rovnice

$$K_E(2.h) = [C_i(2.h) - C_e(2.h)] / C_i(2.h) \quad \{3\}$$

kde $C_i(2.h)$ ($\mu\text{g.L}^{-1}$), resp. $C_e(2.h)$ ($\mu\text{g.L}^{-1}$) jsou aktuální koncentrace DEHP na konci 2. hodiny hemodialýzy ve vtokové, resp. výtokové hadici z organismu.

Pro výpočet m_i (μg), množství DEHP, které vtéká do organismu z mimotělního oběhu během jedné hemodialýzy, lze použít rovnici

$$m_i = AUC_i \cdot Q_B \quad \{4\}$$

kde Q_B je průtok krve mimotělním oběhem (L.h^{-1}).

Pro výpočet m (μg), množství DEHP, které bylo zadrženo v organismu nemocného (metabolizováno, odstraněno z krve do tkání, ale také vyloučeno z organismu) během jedné hemodialýzy, lze použít rovnici

$$m = (AUC_i - AUC_e) \cdot Q_B \quad \{5\}$$

Do souboru bylo zařazeno celkem 20 nemocných. Pro jednotlivé kvantitativně vyjádřené ukazatele byly vytvořeny proměnné veličiny s počtem hodnot $n = 20$. Do skupiny závisle proměnných byly zařazeny:

- K_E , který vyjadřuje schopnost organismu odstraňovat DEHP z vlastní krve (průměrná hodnota, platná pro celou hemodialýzu)
- $K_E(4.h) - K_E(2.h)$, rozdíl aktuálních hodnot koeficientu extrakce, který vyjadřuje eventuelní změnu schopnosti organismu odstraňovat DEHP z vlastní krve
- AUC_{iB} , plocha pod křivkou koncentrací při vtoku do organismu nemocného, která vypovídá o přestupu DEHP z PVC hadic do krve a je ovlivňována složením krevní plazmy, jejím horním limitem pro transport DEHP a také dialyzovatelností DEHP.

Do skupiny nezávisle proměnných byly zařazeny sledované biochemické ukazatele, vybrané hematologické ukazatele i ukazatele stavu hemodynamiky v průběhu hemodialýzy. Vedle hodnot naměřených na začátku hemodialýzy a hodnot naměřených na konci hemodialýzy, byly odečtením hodnot na konci od příslušných hodnot na začátku hemodialýzy vytvořeny nové proměnné veličiny, které vyjadřují změnu sledovaného ukazatele v průběhu hemodialýzy.

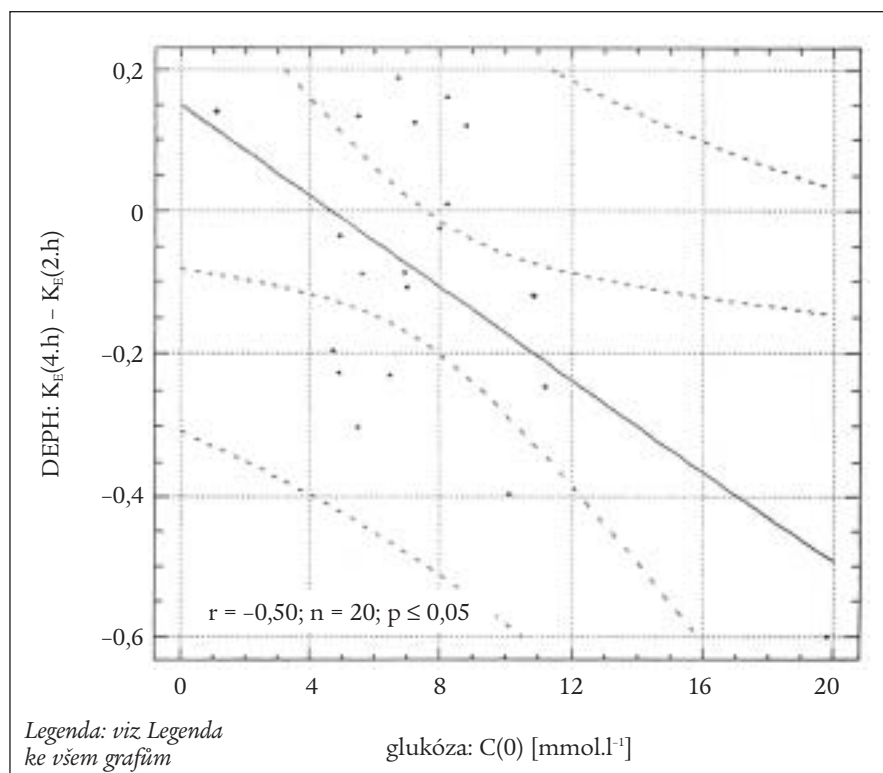
Tab. 1. Korelační koeficienty r vyjadřující těsnost závislosti ukazatelů kinetiky DEHP při hemodialýze na koncentraci glukózy v krvi a ukazatelích lipidového metabolismu.

	K_E	$K_E(4.h) - K_E(2.h)$	AUC_i
• glukóza: C(0)	0,30 +	-0,50 ++	-0,10
• glukóza: C(end)	0,43	-0,61 *	-0,04
• glukóza: C(0) - C(end)	-0,15	0,05	-0,10
• cholesterol: C(0)	0,07	-0,08	0,46
• cholesterol: C(end)	0,19	-0,10	0,40
• cholesterol: C(0) - C(end)	-0,29	-0,03	0,13 +
• LDL: C(0)	0,10	-0,13	0,45
• LDL: C(end)	0,04	-0,11	0,34
• LDL: C(0) - C(end)	0,13	0,00001	0,21 +
• triglyceridy: C(0)	0,22	-0,21	0,41
• triglyceridy: C(end)	0,49 +	-0,25	0,37
• triglyceridy: C(0) - C(end)	-0,46 +	0,08	-0,03

+ - závislost závisle proměnné na nezávisle proměnné veličině je těsná s pravděpodobností 95 % ($p < 0,05$) pro $n = 20$

++ - závislost závisle proměnné na nezávisle proměnné veličině je těsná s pravděpodobností 98 % ($p < 0,02$) pro $n = 20$

* - závislost závisle proměnné na nezávisle proměnné veličině je těsná s pravděpodobností 99 % ($p < 0,01$) pro $n = 20$



Graf 1. Závislost rozdílu aktuálních hodnot koeficientu extrakce organismu pro diethylhexylftalát (od hodnoty pro 4. hodinu byla odečtena hodnota pro 2. hodinu hemodialýzy) na aktuální koncentraci glukózy v krvi nemocného na začátku hemodialýzy.

Statistické metody

U souboru nezávisle proměnných i u souboru závisle proměnných bylo zjištěno statistické rozdělení hodnot. Pro hodnocení vzájemného vztahu nezávisle a závisle proměnných byla použita grafická metoda (regresní analýza), pravděpodobnostní meze byly stanoveny Kolmogorov-Smirnovovým testem. Hodnoty nezávisle proměnných (osa x) a hodnoty závisle proměnných (osa y) byly zaneseny do grafu, závislost mezi nimi byla vyhodnocena metodou nejmenších čtverců, těsnost závislosti byla stanovena pomocí korelačního koeficientu r . Pravděpodobnost, že mezi nezávisle a závisle proměnnými existuje příčinná závislost, byla vyjádřena podle velikosti korelačního koeficientu a podle velikosti n (počtu hodnot v porovnávaných proměnných veličinách).

Výsledky

Při stanovení DEHP samostatně v plazmě a erytrocytární masě bylo prokázáno, že 25 až 35 % DEHP je vázáno na erytrocytech. U všech odebraných vzorků byl proto DEHP stanoven v plné krvi.

Nezávisle proměnné veličiny, glukózu v krvi a ukazatele lipidového metabolismu, které prokázaly těsnou závislost alespoň s jednou závisle proměnnou veličinou, uvádíme v tab. 1 spolu s příslušnými korelačními koeficienty r . Nezávisle proměnné veličiny, které těsnou závislost neprokázaly s žádnou ze souboru závisle proměnných veličin, v této tabulce neuvádíme.

U všech souborů nezávisle i závisle proměnných, uvedených v tab. 1, bylo zjištěno normální statistické rozdělení hodnot.

Grafické zobrazení vybraných nalezených těsných závislostí uvádíme v grafech 1-5.

Byla nalezena těsná nepřímá závislost rozdílu $K_E(4.h) - K_E(2.h)$ na hodnotách glykemie na začátku hemodialýzy ($r = -0,50$, $n = 20$, $p < 0,05$) (graf 1, tab. 1). Současně mezi hod-

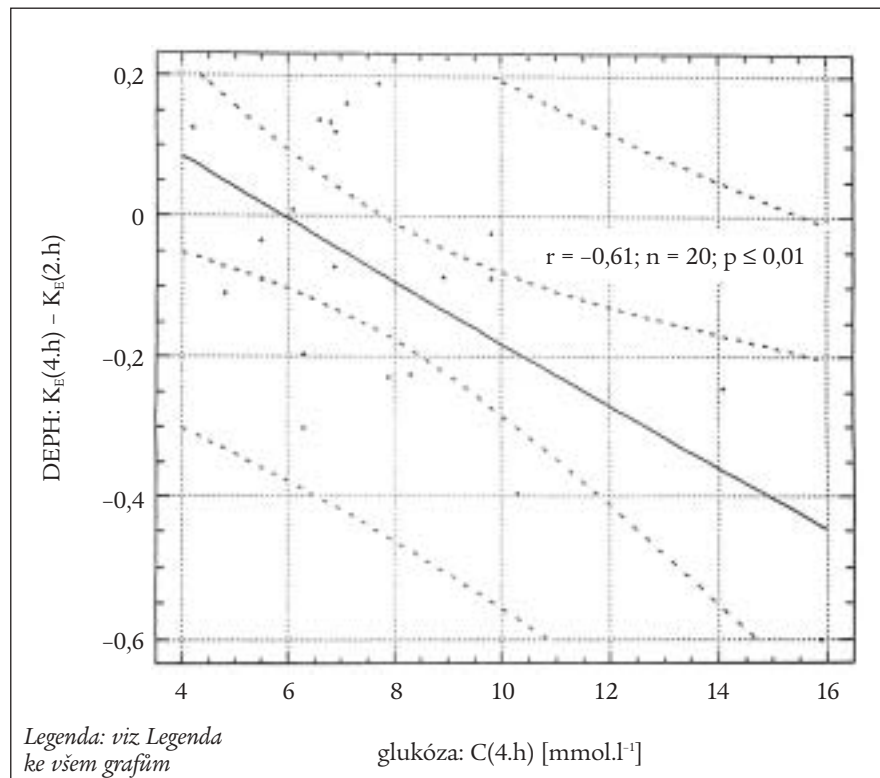
notami glykemie na konci hemodialýzy a rozdílem $K_E(4.h) - K_E(2.h)$ byla nalezena těsná nepřímá závislost ($r = -0,61$, $n = 20$, $p < 0,01$) (graf 2, tab. 1). Vyšší hodnoty glykemie na začátku, ale zejména na konci hemodialýzy, kdy rozptyl hodnot byl větší, vedly k poklesu aktuální schopnosti organismu odstraňovat DEHP z krve. Vyluhovatelnost DEHP z hadic mimotělního oběhu glykemie významněji neovlivnila. Nebyla nalezena těsná závislost mezi glykemií na konci hemodialýzy a AUC_i ($r = -0,04$, $n = 20$) (tab. 1). Rozmezí aktuálních hodnot glykemie dosahovaných na konci hemodialýzy bylo 4,0 až 16,0 mmol.L^{-1} .

Byla nalezena těsná přímá závislost K_E na hodnotách triglyceridů v krvi na konci hemodialýzy ($r = 0,49$, $n = 20$, $p < 0,05$) (graf 3, tab. 1). Rozptyl hodnot koncentrací triglyceridů v krvi na konci hemodialýzy byl 1,0 až 5,5 mmol.L^{-1} v závislosti na příjmu tuků v potravě během hemodialýzy. Současně byl prokázán trend k přímé závislosti AUC_i na hodnotách triglyceridů v krvi na začátku ($r = 0,41$, $n = 20$, $p = 0,07$) (tab. 1) i na konci hemodialýzy ($r = 0,37$, $n = 20$, $p = 0,08$) (tab. 1).

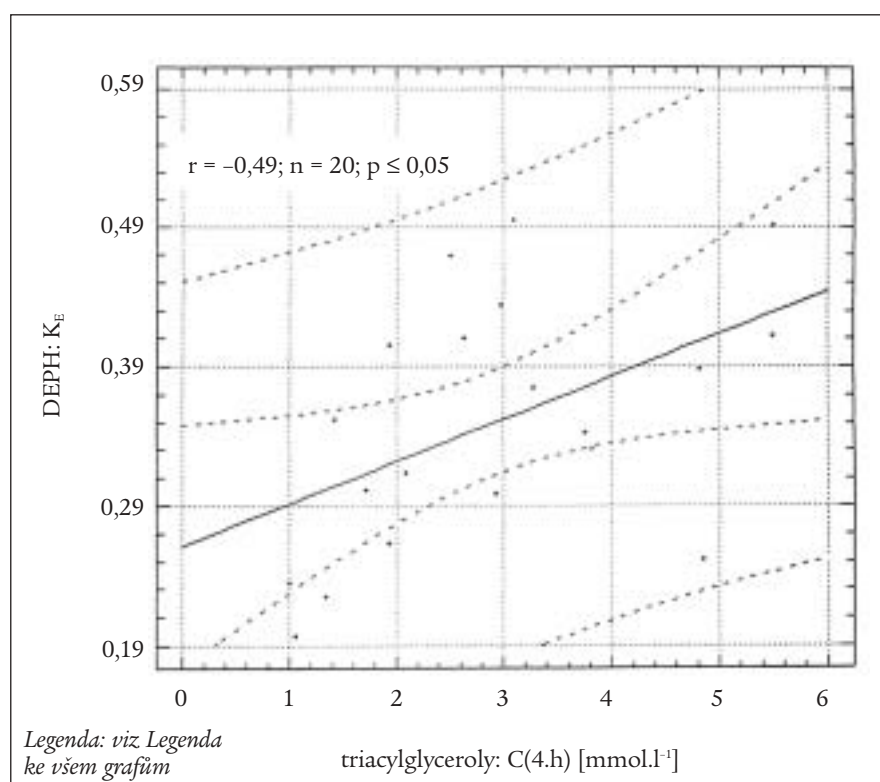
Hodnoty AUC_i vykazaly těsnou přímou závislost na koncentracích celkového cholesterolu v krvi na začátku hemodialýzy ($r = 0,46$, $n = 20$, $p < 0,05$) (graf 4, tab. 1) (rozmezí hodnot cholesterolu 3,1 až 8,5 mmol.L^{-1}). AUC_i prokázala trend k přímé závislosti na cholesterolu na konci hemodialýzy ($r = 0,40$, $n = 20$, $p = 0,08$) (tab. 1). Těsná přímá závislost byla prokázána i pro LDL na začátku hemodialýzy ($r = 0,45$, $n = 20$, $p < 0,05$) (graf 5, tab. 1), naopak nebyla prokázána pro HDL ($r = -0,14$, $n = 20$).

Žádný z hemodynamických ukazatelů (viz metodika) neprokázal těsnou závislost s K_E , $K_E(4.h) - K_E(2.h)$ nebo AUC_i .

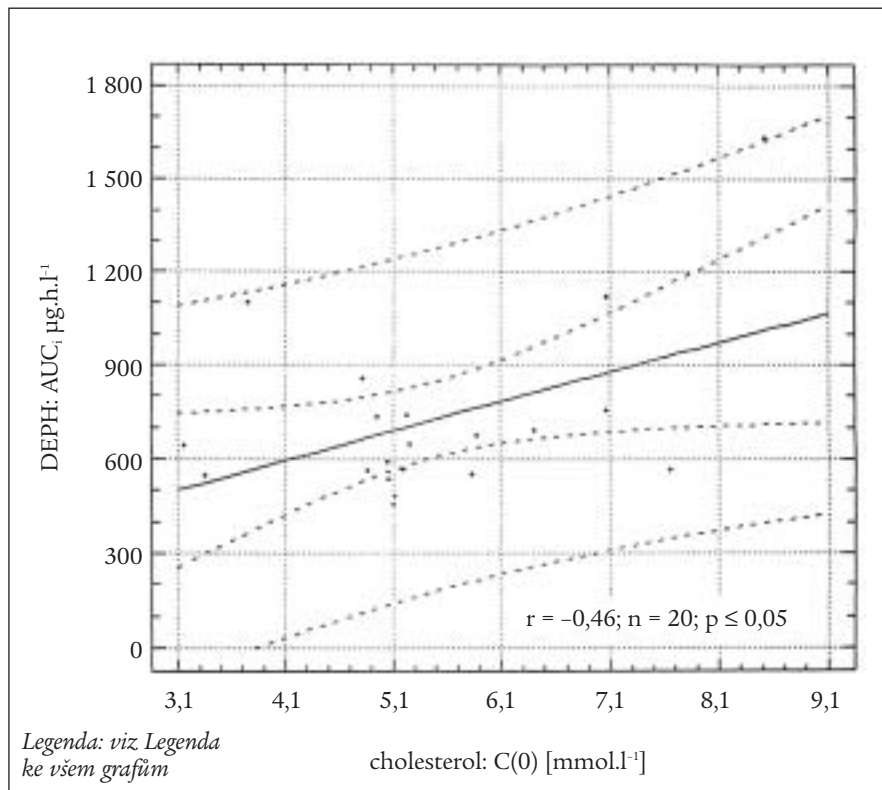
Množství DEHP, které bylo zadrženo v organismu nemocného (metabolizováno, odstraněno z krve do



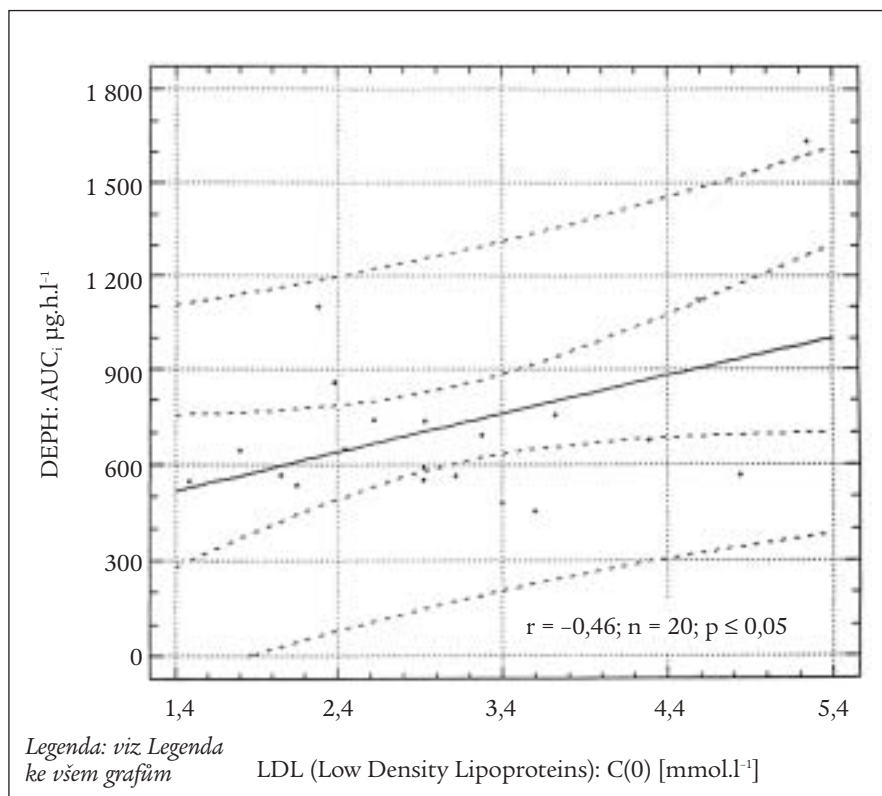
Graf 2. Závislost rozdílu aktuálních hodnot koeficientu extrakce organismu pro diethylhexylftalát (od hodnoty pro 4. hodinu byla odečtena hodnota pro 2. hodinu hemodialýzy) na aktuální koncentraci glukózy v krvi nemocného na konci hemodialýzy.



Graf 3. Závislost koeficientu extrakce organismu pro diethylhexylftalát na aktuální koncentraci triacylglycerolů v krvi nemocného na konci hemodialýzy.



Graf 4. Závislost plochy pod křivkou koncentrací diethylhexylftalátu při vtoku do organismu na aktuální koncentraci cholesterolu v krvi nemocného na začátku hemodialýzy.



Graf 5. Závislost plochy pod křivkou koncentrací diethylhexylftalátu při vtoku do organismu na aktuální koncentraci LDL (Low Density Lipoproteins) v krvi nemocného na začátku hemodialýzy.

tkání, ale také vyloučeno z organismu) během jedné hemodialýzy, bylo vypočítáno podle rovnice 5 a dosahovalo hodnot mezi 7 a 25 mg.

Diskuze

Vliv DEHP na krevní elementy (erythrocyty, leukocyty, trombocyty) lze předpokládat. Přicházejí s ním jako první do styku již v mimotělním oběhu. V tomto klinickém monitorování byla prokázána vazba DEHP na erythrocyty (v erythrocytární mase bylo stanoveno 25 až 35 % z celkového množství DEHP v krvi). Dlouhodobé monitorování případných změn funkce těchto krevních elementů je proto nutné.

Vliv pH krve na vyluhovatelnost DEHP z PVC nebyl dosud popsán. Přitom pH krve se v průběhu hemodialýzy výrazně mění. Aby bylo možné posoudit tento vliv, bude nutné monitorovat výluhy DEHP do krve v kratších časových intervalech spo-

Legenda ke všem grafům:

r - korelační koeficient; n - počet hodnot; p - pravděpodobnost, se kterou je nalezená závislost platná.

DEHP: K_E - koeficient extrakce organismu pro diethylhexylftalát vypočítaný podle rovnice $K_E = (AUC_i - AUC_o)/AUC_i$, kde AUC_i resp. AUC_o jsou plochy pod křivkami při vtoku do organismu (návrátový set mimotělního oběhu) resp. při výtoku z organismu (sací set mimotělního oběhu); DEHP: $K_E(4.h) - K_E(2.h)$ - rozdíl aktuálních hodnot koeficientu extrakce organismu pro diethylhexylftalát (od hodnoty pro 4. hodinu byla odečtena hodnota pro 2. hodinu hemodialýzy). Obě hodnoty byly vypočítány podle rovnice $K_E = (C_i - C_o)/C_i$, kde C_i resp. C_o jsou aktuální koncentrace diethylhexylftalátu při vtoku do organismu (návrátový set mimotělního oběhu) resp. při výtoku z organismu (sací set mimotělního oběhu); DEHP: AUC_i - plocha pod křivkou koncentrací diethylhexylftalátu při vtoku do organismu (návrátový set mimotělního oběhu); $C(0)$ - aktuální koncentrace v krvi nemocného na začátku hemodialýzy; $C(4.h)$ - aktuální koncentrace v krvi nemocného na konci hemodialýzy.

lečně s monitorováním změn pH, zejména v první hodině hemodialýzy, kdy jsou změny pH největší.

Přestup DEHP polopropustnou membránou hemodialyzátoru je v zásadě možný. Koncentrace DEHP v krvi stoupají, ale jsou pravděpodobně snižovány filtrací v hemodialyzátoru. Významnost tohoto procesu bude možné posoudit stanovením DEHP v dialyzačním roztoku, případně také stanovením koncentrací DEHP v krvi těsně před hemodialyzátorem a těsně za ním (v místech spojení sacího setu s dialyzátorem a návratového setu s dialyzátorem). To však by znamenalo nutnost zásahu do mimotělního oběhu se všemi s tím spojenými riziky.

Hodnoty AUC_i jsme nenahradili hodnotami m_i (rovnice 4) ani m (rovnice 5). Hodnota Q_B , nezbytná pro výpočet těchto proměnných, byla totiž na hemodialyzačních přístrojích určována nedostatečně přesně, jen počtem otáček peristaltické pumpy za časovou jednotku. Skutečný průtok krve je však závislý i na dalších faktorech, zejména na hodnotách tlaku krve před krevní pumpou (vlastní měření autora). U všech nemocných byl použit stejný Q_B (15 L.h⁻¹).

Obecně platí, že výluhy z hadic mimotělního oběhu do krve jsou největší v prvních hodinách provádění hemodialýzy. V posledních hodinách hemodialýzy jsou nejmenší. Prodloužení délky provádění jednotlivých hemodialýz nebude proto spojeno s výraznějším zvýšením vyluhovaného množství do krve nemocných.

Závěry

Nemocní zařazení pro nezvratné selhání ledvin do chronického hemodialyzačního programu jsou vystaveni největší zátěži DEHP. S PVC materiálem přichází do kontaktu jejich krev, a to v pravidelných intervalech, v průměru 12 hodin týdně. Z těchto důvodů je expozice DEHP u nemocných léčených hemodialýzou významně vyšší než představují expozice

estery kyseliny ftalové z potravin, z peritoneálního roztoku nebo z infuzních roztoků (s výjimkou roztoků obsahujících cyklosporin A a některá další léčiva s přídavkem lipofilních rozpustitelů).

Významná část DEHP prokazovaná v krvi, byla navázána na erythrocytech (25–35 %). Proto byl DEHP ve všech vzorcích stanoven v celé krvi.

Zvýšené hodnoty glykemie vedly ke snížení aktuální hodnoty K_E . Z celkového počtu 20 nemocných k tomuto poklesu došlo u 14 nemocných. Sklon k hyperglykemii jednoznačně zhoršil schopnost nemocného odstraňovat DEHP z krve (to znamená zhoršil schopnost odbourávat, vylučovat nebo deponovat DEHP ve tkáních). Rozmezí aktuálních hodnot glykemie dosahovaných na konci hemodialýzy bylo 4,0 až 16,0 mmol.L⁻¹.

Triglyceridy zvyšovaly vyluhovatelnost DEHP, ale i rychlost odstranění DEHP z krve, což v mimotělním oběhu udržovalo koncentrační gradient mezi PVC hadicí a krví nemocného.

Vyšší koncentrace celkového cholesterolu na začátku hemodialýzy zvyšovaly vyluhovatelnost DEHP z PVC hadic. Cholesterol, HDL ani LDL nezvyšovaly odstraňování DEHP z krve.

Koncentrace LDL na začátku hemodialýzy zvyšovaly vyluhovatelnost DEHP z PVC hadic, což nebylo pozorováno u HDL. Zde zřejmě vysoký obsah apoproteinů brání vazbě lipofilního DEHP na lipoproteinové částice.

Množství DEHP, které bylo zadrženo v organismu nemocného během jedné hemodialýzy, dosahovalo hodnot mezi 7 a 25 mg.

Z výsledků naší studie vyplývají tato doporučení, určená k zavedení do běžné klinické praxe:

- dokonale korigovat hyperglykemie v průběhu hemodialýzy, po ukončení vývoje hemodialyzačních setů bez přídavku esterů kyseliny ftalové používat tyto sety přednostně

u hemodialyzovaných diabetiků

- 3 hodiny před a v průběhu hemodialýzy nepodávat nemocným stravu s vysokým obsahem tuků, vhodné nejsou ani monosacharidy a disacharidy ve větším množství pro jejich rychlou rezorpci ve střevě a následné zvýšení tvorby triglyceridů
- výrobce spotřebního zdravotnického materiálu, kteří v současné době upřednostňují vývoj nových souprav pro peritoneální dialýzu bez přídavku esterů kyseliny ftalové, je třeba upozornit, že prioritu musí mít vývoj setů pro hemodialýzu bez přídavku těchto látek, protože na rozdíl od peritoneální dialýzy expozice estery kyseliny ftalové při hemodialýze je řádově vyšší.

Literatura

1. Kambia K, Dine T, Gressier B et al. Induction of propranolol metabolism in isolated rats hepatocytes treated by di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2003; 28: 217–222.
2. Seo KW, Kim KB, Kim YJ et al. Comparison of oxidative stress and changes of xenobiotic metabolising enzymes induced by phthalates in rats. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 107–114.
3. Aberg F, Zvarg Y, Teclebrhan H et al. Increases in tissue levels of ubiquinone in association with peroxisome proliferation. *Chem Biol Interact* 1996; 99: 205–218.
4. Huber WW, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R. Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl) phthalate in rodents and its implications on human risk. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 365–481.
5. Barber ED, Topping DC. Subchronic 90-day oral toxicology of di(2-ethylhexyl) terephthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 971–978.
6. Nielsen J, Akesson B, Skerfving S. Phthalate ester exposure-air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985; 46: 643–647.

doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: kamil.sevela@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

Pravidelná peritoneální dialýza a transplantační léčení

D. Sobotová¹, M. Nedbálková¹, A. Zharfbin¹, M. Kuman²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, ředitel prof. MUDr. Jan Černý, CSc.

Souhrn: Pravidelná hemodialýza, pravidelná peritoneální dialýza a transplantace ledviny od cizího dárce tvoří dnes ucelený systém trvalé náhrady funkce ledvin při jejich chronickém selhání. Každá z těchto metod může být užita jako první, včetně transplantace ledviny – pokud je včas vyhledán vhodný živý dárce, každá může předcházet nebo následovat ostatní. V naprosté většině však zůstává první volbou hemodialýza (HD). Pravidelná peritoneální dialýza (PD) se v České republice rozvíjí teprve od začátku 90. let 20. století. Její preference stoupá pomalu. Upřednostňují ji ale stále více mladší věkové skupiny, protože jde o léčbu domácí a je snazší harmonizace s aktivním životním stylem. Cílovou léčbou je však transplantace ledviny (TL), která je náhradou neoptimálnější a osobní svobodu téměř neomezuje. Cílem naší práce bylo zjistit, zda jsou rozdíly ve výsledcích transplantačního léčení mezi příjemci s předcházející peritoneální a hemodialyzační léčbou. *Pacienti:* Soubor tvoří 22 nemocných, 9 mužů a 13 žen průměrného věku $45,2 \pm 12,9$ let. Před TL se 19 léčilo metodou CAPD (86 %) a 3 pomocí APD (14 %). U 17 byla PD první metodou náhrady (77 %), v 5 případech šlo o retransplantaci (23 %), 15 mělo zbytkovou diurézu ≥ 500 ml (68 %), $7 < 100$ ml. Průměrná délka PD byla $22,8 \pm 14$ měsíců (6–49). Dárce byl kadaver u 20 (91 %), živý dárce byl u 2. *Kontroly:* soubor A (228 pacientů s TL provedenou od 25. 7. 1996 do konce roku 2003) pro srovnání přežívání štěpů. Pro srovnání dlouhodobých komplikací (hypertenze, hyperlipoproteinemie, hyperurikemie, BMI) soubory B (26 diabetiků léčených před TL hemodialýzou) a C (129 nediatetiků léčených před TL hemodialýzou). Zjišťovali jsme: nástup funkce štěpu, časné komplikace, dlouhodobé komplikace a přežívání štěpů. *Výsledky:* Nástup funkce štěpu byl v 18 případech okamžitý (82 %), u 4 (18 %) opožděný a vyžadoval podpůrnou dialýzu po dobu 3–20 dní. Časných komplikací bylo celkem 24: infekce 13krát (54 %) – rovným dílem bakteriálního a virového původu, chirurgické komplikace 4krát (18 %), akutní rejekce 3krát (13 %), kardiovaskulární komplikace 2krát (8 %), ostatní 2krát (8 %). Peritonitida se vyskytla 1krát, u příjemce s okamžitým nástupem funkce štěpu, nesouvisela tedy s PD a byla fatální. Příčinou bylo prasknutí zaníceného střevního divertiklu. Dlouhodobé komplikace: PD-pacienti: soubor B : soubor C v %: potransplantační hypertenze 100/100/94 %, hyperlipoproteinemie 81/81/77 %, hyperurikemie 67/62/75 %, BMI $26,3 \pm 3,4/29,2 \pm 5,9/28 \pm 7$. Přežívání štěpů: 21 štěpů je dosud funkčních (95 %), 1 štěp ztracen úmrtím příjemce. Jednolété kumulativní přežívání štěpů bylo 94 %, u kontrol 91 % (soubor A). *Závěr:* Nemocní léčení PD a HD mají k TL rovnocenný přístup. Platí pro ně stejné kontraindikace, metoda dialyzačního léčení není kritériem při výběru vhodné dvojice dárce – příjemce. Výskyt potransplantační hypertenze, hyperlipoproteinemie a hyperurikemie je vysoký, ale neliší se proti kontrolním diabetikům a nediatetikům léčeným před TL hemodialýzou. Významný rozdíl mezi srovnávanými soubory nebyl zjištěn ani v průměrném BMI, avšak PD – příjemci měli významně méně často BMI > 30 .

Klíčová slova: pravidelná peritoneální dialýza – transplantace ledviny – přežívání štěpů – hypertenze – hyperlipoproteinemie – hyperurikemie – body mass index

Úvod

Chronické selhání ledvin (CHSL) je indikací k trvalé náhradě jejich funkce. Prvním a neoptimálnějším léčebným způsobem je transplantace ledviny od živého dárce. V naprosté většině případů je však první léčebnou metodou pravidelná dialýza a transplantace ledviny od živého, ale u nás nejčastěji od mrtvého dárce, je teprve následná. Pravidelná hemodialýza

a pravidelná peritoneální dialýza jsou z hlediska účinnosti rovnocenné a při výběru rozhodují kontraindikace obou metod a osobní preference nemocného.

Cílem naší práce bylo zjistit, zda jsou rozdíly ve výsledcích transplantačního léčení mezi příjemci s předcházející peritoneální a hemodialyzační léčbou, a to na základě retro-

spektivního zhodnocení výsledků vlastního souboru.

Soubor a metody vyšetřování

Soubor tvoří 22 nemocných s CHSL léčených před transplantací ledvin (TL) pravidelnou peritoneální dialýzou (PD). Kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) provádělo 19 (86 %) a automatickou peritoneální dialýzu s pomocí přístroje

Regular peritoneal dialysis and transplantation therapy

Summary: Regular haemodialysis, regular peritoneal dialysis and renal transplantation from an alien donor create currently a self-contained system of permanent renal functions substitution in a case of their chronic failure. Each of these methods can be used as the first one including renal transplantation – if an appropriate living donor is found in time, each of them can precede or follow the others. In vast majority of cases haemodialysis (HD) remains the first choice. Regular peritoneal dialysis (PD) have started to develop in Czech Republic in the beginning of nineties of last century. Its preference increases slowly. It is more and more preferred by younger age groups because it is a home treatment with easier harmonization with active lifestyle. Nevertheless, the target therapy is renal transplantation (RT) which is the optimal substitution nearly without personal freedom limitation. *The aim* of our work was to determine whether outcomes of transplantation differs between recipients with previous peritoneal dialysis or haemodialysis. *Patients:* the population consists of 22 patients, 9 men and 13 women with average age $45,2 \pm 12,9$ years. 19 patients (86 %) was treated by CAPD before RT and 3 (14%) by APD. PD was the first method of substitution in 17 patients (77%) and it was the retransplantation in 5 cases (23%). The residual diuresis was ≥ 500 ml in 15 patients (68%) and < 100 ml in 7 patients. The average duration of PD was $22,8 \pm 14$ months (6–49). The donor was a cadaver in 210 patients (91 %) and a living donor in 2 patients. *Controls:* population A (228 patients with RT made between July 25, 1996 and the end of 2003) to compare grafts survival. Population B (26 diabetics treated with haemodialysis before RT) and population C (129 non-diabetics treated with haemodialysis before RT) to compare long-term complications (hypertension, hyperlipoproteinaemia, hyperurinaemia, BMI). We have probed: graft function onset, early complications, long-term complications and graft survival. *Results:* graft function onset was immediate in 18 cases (82%) and delayed in 4 cases (18%) with necessary supportive dialysis lasting 3–20 days. There were 24 early complications: 13 infections (54 %) bacterial origin equivalent to viral, 4 surgical complications (18%), 2 acute graft rejections (8%), 2 other complications (8%). Peritonitis occurred ones in a recipient with immediate graft function onset and was not associated with PD and was fatal. The cause was a rupture of inflamed intestinal diverticulum. Long-term complications: PD patients/population B/population C ratio in %: hypertension after transplantation 100/100/94 % hyperlipoproteinaemia 81/81/77 %, hyperurinaemia 67/62/75 %, BMI $26,3 \pm 3,4/29,2 \pm 5,9/28 \pm 7$. Grafts survival: 21 grafts still work (95 %), 1 graft was lost due to recipient death. One-year cumulative survival of grafts was 94 %, 91 % in controls (population A). *Conclusion:* patients treated with PD and HD have an equivalent access to RT. They have the same contraindications, selecting an appropriate couple donor – recipient is not a criterion for the method of dialysis. The occurrence of hypertension after transplantation, hyperlipoproteinaemia and hyperurinaemia is high but does not differ from that in control diabetics and non-diabetics treated with a haemodialysis before RT. An important difference between compared populations was not found nor in average BMI, but PD recipients had significantly less frequently BMI > 30 .

Keywords: regular peritoneal dialysis – renal transplantation – grafts survival – hypertension – hyperlipoproteinaemia – hyperurinaemia – body mass index

(APD) 3 (14 %) nemocní. U 17 (77 %) byla PD také první metodou trvalé ledvinné náhrady, v 5 (23 %) případech šlo o retransplantaci. 9 mužů a 13 žen mělo v době TL průměrný věk $45,2 \pm 12,9$ let (3 byli ve věku nad 65 let). Průměrná délka PD činila $22,8 \pm 14$ měsíců (6–49 měsíců), 15 (68 %) nemocných mělo zbytkovou diurézu ≥ 500 ml, $7 < 100$ ml/24 hod. Dárce byl kadaver u 20 (91 %), živého dárce měli 2 příjemci. Permanentní peritoneální katétr byl vyjímán až při úplném rozvoji funkce štěpu, nejčastěji za 2 týdny po TL (nejpozději 23. den).

Kontroly

Kontrolní soubor A – pro srovnání přežívání štěpů – tvoří 228 pacientů transplantovaných v období od 25. 7. 1996 do konce roku 2003 a sledovaných v transplantacní ambulanci při II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně.

Kontrolní soubor B – tvoří jej 26 diabetiků léčených před TL pravidelnou hemodialýzou.

Kontrolní soubor C – tvoří jej 129 nediatetiků léčených před TL pravidelnou hemodialýzou. Soubory B a C použity pro srovnání dlouhodobých komplikací.

U příjemců vyšetřovaného a všech kontrolních souborů byl shodný iniciační udržovací imunosupresivní režim a sestával z kortikoidů, kalcineurin-inhibitoru a mykofenolátu mofetilu.

U vyšetřovaného souboru jsme zjišťovali nástup funkce štěpu, úroveň funkce štěpu (S-kreatinin) při propuštění z hospitalizace a při poslední kontrole, výskyt časných a dlouhodobých komplikací (potransplantační hypertenze, obezita, hyperlipoproteinemie, hyperurikemie) a jednoleté kumulativní přežívání štěpů.

Ke statistickému hodnocení jsme použili nepárový a χ^2 test.

Výsledky

Nástup funkce štěpu

U 18 (82 %) příjemců se funkce rozvinula okamžitě, u 4 (18 %) pacientů opožděně a byla u nich nutná podpůrná dialýza (CAPD) po dobu 3 až 19 dní (hemodialýza po jednom případě 2krát, 4krát, resp. 10krát). Opožděná funkce se shodně po 2 případech vyskytla u příjemců se zbytkovou diurézou ≥ 500 ml/24 hod ($n = 15$) a pacientů s anurií ($n = 7$).

Úroveň funkce štěpu

Průměrný S-kreatinin byl při propuštění z hospitalizace $143,6 \pm 49,9$ (99–268) a při poslední kontrole $137,5 \pm 46$ (97–218) $\mu\text{mol/l}$.

Časné komplikace

Časné komplikace do 3 měsíců po TL se vyskytly celkem 24krát. Nejčastější (54 %) byly infekce, celkem 13 (uroinfekce 5krát, virová infekce – CMV a HS – u 6 pacientů, po 1 pří-

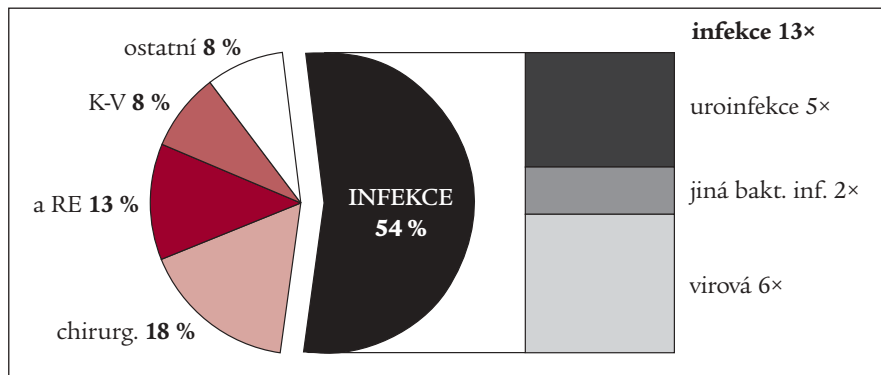
padu peritonitis a otitis media) (obr. 1). Peritonitida se vyskytla pouze jedenkrát u příjemce s okamžitou funkcí štěpu, nesouvisela s PD a ve svých důsledcích vedla k úmrtí. Následovaly chirurgické komplikace (18 %): 2krát drobné krvácení z lůžka štěpu, 1krát krvácení z místa excize pro histologické vyšetření štěpu před transplantací a 1krát ileus. Akutní rejeckce vznikla 3krát (13 %). Z kardiovaskulárních komplikací se vyskytla u 2 pacientů arytmie (8 %), v jednom ze případů byla nutná kardiopulmonální resuscitace. Zbylé 2 případy (8 %) zahrnují erozivní gastritidu a nově vzniklý diabetes mellitus.

Dlouhodobé komplikace

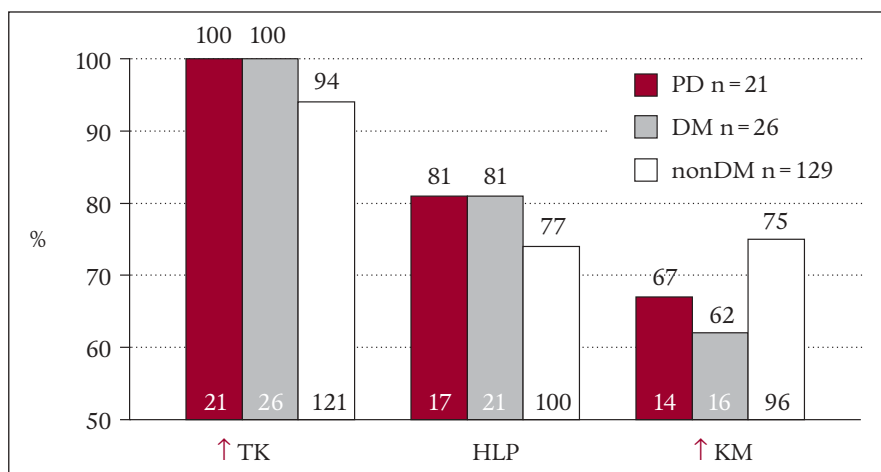
Z dlouhodobých komplikací se u všech 21 přeživších příjemců (100 %) vyskytla potransplantační hypertenze, u 17 (81 %) hyperlipoproteinemie a u 14 (67 %) hyperurikemie. V kontrolním souboru B (26 diabetiků) se tyto komplikace vyskytly ve 100, 81, resp. 62 % a v kontrolním souboru C (129 nediatetiků) v 94, 77, resp. 75 % (n.s.) (obr. 2). Významný rozdíl nebyl zjištěn ani v průměrné hodnotě BMI, která ve vyšetřovaném souboru byla $26,3 \pm 3,4$, v souboru B $29,2 \pm 5,9$ ($p = 0,163$) a souboru C 28 ± 7 ($p = 0,171$). PD-příjemci proti HD-příjemcům s diabetem (soubor B) však měli významně častěji BMI v rozmezí $> 25-30$ (13 proti 6, $p < 0,01$) a významně méně často BMI > 30 (2 proti 12, $p < 0,01$) (obr. 3).

Přežívání štěpů i příjemců ve vyšetřovaném souboru je shodné, protože z 22 nemocných byl štěp ztracen jen jednou, a to v důsledku úmrtí příjemce. Vlastní příčinou byly komplikace potransplantační peritonitidy, která vznikla z ruptury zaníceného střevního divertiklu. V současnosti je stále funkčních 21 štěpů (95 %).

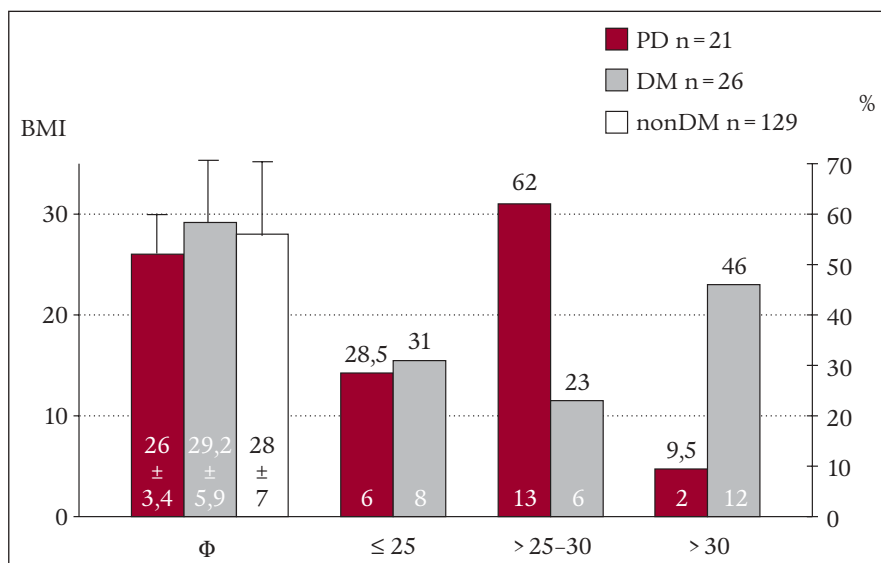
Jednoleté kumulativní přežívání štěpů ve vyšetřovaném souboru je 94 % a neliší se od kontrolního souboru A ($n = 288$) s 91 % (n.s.).



Obr. 1. Časně komplikace.



Obr. 2. Hypertenze a metabolické parametry.



Obr. 3. BMI.

Diskuse

Pravidelná peritoneální dialýza je v současnosti uznávanou metodou trvalé náhrady funkce ledvin. Na rozdíl od pravidelné hemodialýzy jde

o léčbu domácí a její preference proto stoupá i v mladších věkových skupinách. Umožňuje snadněji skloubit náročný léčebný režim s navykým životním stylem. Naprostá většina ne-

mocných však doufá v transplantaci ledviny, která je nejen kvalitativně neoptimalnější náhradou, ale zároveň i nejmenším zásahem do osobní svobody nemocného. Při volbě mezi pravidelnou hemodialýzou a pravidelnou peritoneální dialýzou je proto nutno nemocného informovat o dosažitelnosti a výsledcích transplantaci léčení při obou léčebných postupech.

Platí, že nemocní léčení pravidelnou PD a HD mají k transplantaci ledviny rovnocenný přístup. Absolutní i relativní kontraindikace transplantaci léčení jsou v obou případech shodné a při výběru vhodné dvojice dárce – příjemce není metoda dialyzačního léčení zohledňovaným kritériem. Podle výsledků analýzy dat z Centers for Medicare a Medicaid Services v USA z let 1995 – 1998, zahrnující 252 402 nemocných léčených v té době PD a HD a u nich provedených 22 776 transplantací ledvin, byla TL u PD pacientů dokonce 1,39krát pravděpodobnější než u pacientů na HD a tento rozdíl byl vysoce statisticky významný ($p < 0,0001$) [8]. Vysvětlení je obtížné a spíše spekulativní. Možná hraje roli, že PD upřednostňují stále častěji mladší jedinci s aktivním životním přístupem a menší frekvencí přidružených chorob (méně kontraindikací) a v pravidelných hemodialyzačních programech se hromadí přestárlí a polymorbidní nemocní.

Pro hodnocení nástupu funkce štěpu po transplantaci u PD a HD nemocných je v literatuře více informací. Shodují se ve zjištění, že u PD-pacientů je významně častější okamžitá než opožděná funkce [1,4,8]. V našem souboru mělo okamžitou funkci bez potřeby podpůrné dialýzy 80 % příjemců. Stejný nálezný učinili Bleyer et al [1] při analýze 10 584 kadaverózních transplantací. PD-příjemci vyžadovali v 1. týdnu po TL dialýzu ve 20 %, HD-příjemci v 28,6 % a rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Rychlejší rozvoj

funkce štěpu u PD-příjemců je pravděpodobně důsledkem určitého stupně chronické extracelulární hyperhydratace. Pro tento předpoklad může svědčit vyšší pokles tělesné hmotnosti po TL u PD než u HD-příjemců: $2,8 \pm 2,9$ proti $0,9 \pm 2,4$ kg během 9 ± 5 dní po TL, $p = 0,009$ [7]. PD-pacienti mají také déle zachovanou reziduální diurézu a jsou bezprostředně před TL méně často dialyzováni: 15 % PD-pacientů proti 74 % HD-pacientům [4]. Přímý vliv zbytkové diurézy na bezprostřední rozvoj funkce jsme však u našich příjemců nepozorovali. Opožděná funkce se shodně po 2 případech vyskytla jak u pacientů anurických ($n = 7$), tak u těch s diurézou ≥ 500 ml/24 hod.

Jednoleté přežívání štěpů našich PD a HD-příjemců se nelišilo (94 % vs. 91 %) a dokládá, že charakter předcházející dialyzační léčby nemá na přežívání štěpů vliv. Stejný závěr vyplývá i z dřívějších analýz, ať již byly hodnoceny krátkodobé [2,8,13] či šlo o víceleté výsledky [5]. Významným prediktorem přežívání příjemců a jejich štěpů je však délka předcházejícího dialyzačního léčení: čím delší dialyzační léčení, tím vyšší riziko ztráty štěpu i horší přežívání příjemců [2,6].

Mezi časnými komplikacemi zaujímaly vedoucí postavení infekce, v našem souboru stejným dílem bakteriálního a virového původu. Maiorca et al nezjistili ve výskytu infekcí mezi PD- ($n = 60$) a HD-příjemci ($n = 61$) žádný rozdíl [5]. Také Winchester et al uzavírají, že výskyt extraperitoneálních infekcí u PD-příjemců je obdobný jako u HD-příjemců [13]. Narůstající frekvence virových infekcí herpetického typu (cytomegalovirus, herpes simplex a varicella-zoster) je v posledních letech obecným jevem a souvisí s agresivní imunosupresí v časném potransplantačním období. Při současných možnostech monitorování a dostupnosti antivirových léků jsou však v naprosté většině léčebně zvládnuty. Z bakte-

riálních infekcí jsou po TL pochopitelně nejčastější uroinfekce. Zvláštní pozornost se u PD-příjemců věnuje riziku potransplantační peritonitidy (PE), jejíž prevalence byla udávána mezi 6–15 % [13]. Výskyt PE se zvýšil až na 36 % v případech, že v pooperačním období byla využívána CAPD [12]. Riziko PE snižovala agresivní léčba antibiotiky [3], ale především upuštění od peritoneální dialýzy v časném pooperačním období při opožděném nástupu funkce štěpu [13]. V našem souboru byla CAPD po TL využita pouze v jednom případě po dobu 3 dnů a obešla se bez následků. Zbývající 3 příjemci s opožděnou funkcí štěpu byli léčení hemodialýzou. Jediná peritonitida, která se v našem souboru vyskytla a skončila fatálně, neměla souvislost s prováděním peritoneální dialýzy, vznikla u příjemce s okamžitým rozvojem funkce štěpu. Byla důsledkem prasknutí zaníceného střevního divertiklu. Peritonitida takového původu může vzniknout i u příjemců s předchozí hemodialyzační léčbou.

Dlouhodobé komplikace

Potransplantační hypertenze je nejčastější dlouhodobou komplikací, má více příčin, podstatný je hypertenzní účinek kortikoidů, ale zejména kalcineurin-inhibitorů. Je zjišťována u 60–100 % příjemců v závislosti na studované populaci a definici hypertenze [10,11]. Na našem pracovišti platí za horní hranici normotenze TK 130/85 mm Hg. Při uvedeném kritériu se hypertenze ve vyšetřovaném souboru vyskytovala u všech a nebyl zjištěn rozdíl proti kontrolním souborům diabetiků (B) a nediatetiků (C) léčených před TL hemodialýzou. Žádné nebo nevýznamné rozdíly mezi vyšetřovaným a kontrolními soubory byly také ve výskytu hyperlipoproteinemie, hyperurikemie a v průměrném BMI. Statistický rozdíl byl jen v podílu PD-příjemců s nadváhou a obezitou při srovnání s diabetiky. Pacienti léčení pravidel-

nou PD mají s diabetiky společnou vysokou zátěž glukózou, která je stále nejužívanější osmotickou látkou v peritoneálních roztocích. Přesto mají po transplantaci sklon k obezitě nižší. Možná proto, že jsou všeobecně ukázněnější, jak to též metoda peritoneální dialýzy bezvýhradně vyžaduje.

Závěr

Nemocní léčení pravidelnou peritoneální dialýzou mají k transplantaci ledviny stejný přístup jako pacienti léčení hemodialýzou. Neliší se od nich ani ve výsledcích transplantačního léčení. Přežívání štěpů a příjemců je bez rozdílu a frekvence dlouhodobých komplikací je shodná. V časném potransplantačním období byla u PD-příjemců nejčastější komplikací bakteriální nebo virová infekce. Podle literárních údajů je však výskyt extraperitoneálních infekcí u PD a HD-příjemců obdobný. Riziko potransplantační peritonitidy je nízké až zanedbatelné při preventivní antibiotické léčbě a využití hemodia-

lýzy namísto peritoneální dialýzy při opožděném nástupu funkce štěpu.

Literatura

1. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB et al. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 154–159.
2. Cosio FG, Alamir A, Yim S et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53: 767–772.
3. Firaneck CA, Vonesh EF, Korbet SM. Patient and technique survival among an urban population of peritoneal dialysis patients: an 8-year experience. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 91–96.
4. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Bouza P et al. Delayed graft function after renal transplantation in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 101–104.
5. Maiorca R, Sandrini S, Cancarini GC et al. Integration of peritoneal dialysis and transplantation programs. *Perit Dial Int* 1977; 17(Suppl 2): S170–S174.
6. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311–1317.
7. Rottembourg J. Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 40): S106–S110.
8. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilertson DT et al. A comparison of transplant outcome in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1423–1430.
9. Sobotová D. Hypertenze po transplantaci ledviny. In: *Hypertenze – diagnostika a léčba*. Praha: Grada Publishing 1999: 170–171.
10. Sobotová D. Hypertenze po transplantaci ledviny. *Vnitř Lék* 1999; 45(11): 645–649.
11. Sobotová D. Izolovaná transplantace ledviny u diabetiků. *Vnitř Lék* 2005; 51(S1): S64–S67.
12. Tsakiris D, Brawell SP, Briggs JD et al. Transplantation in patients undergoing CAPD. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 161–164.
13. Winchester JF, Rorellar C, Goggins M et al. Transplantation in peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 40): S101–S105.

MUDr. Doris Sobotová, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: doris.sobotova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

www.kardiologickarevue.cz

Akutní nevarikózní krvácení do horní části zažívacího traktu

P. Dítě, I. Novotný, J. Dolina

Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Souhrn: Diagnostika a terapie akutního nevarikózního krvácení vyžaduje komplexní přístup, u kterého má zásadní postavení endoskopie, umožňující nejen diagnostiku zdroje krvácení, ale i účinnou terapii. Řada stavů vyžaduje však i multioborový přístup, tj. účast gastroenterologa, endoskopisty, intenzivisty, radiologa, ev. i chirurga. Proto závažná krvácení musí být léčena na odděleních intenzivní péče, která takovýto multioborový přístup zajišťují s tím, že nezbytným požadavkem bude zajištění 24hodinové dostupnosti diagnostické a terapeutické endoskopie.

Klíčová slova: akutní krvácení – diagnostika – endoskopie – léková terapie

Acute upper gastrointestinal tract non-varicose bleeding

Summary: Diagnostics and therapy of acute non-varicose bleeding require a complex approach with endoscopy as an essential tool which enables not only to diagnose the source of bleeding but also an effective therapy. However, many conditions need a multidisciplinary approach, it means participation of specialists in gastroenterology, endoscopy, intensive care, radiology and eventually a surgeon. Thus severe cases of bleeding must be treated in intensive care units which ensure such a multidisciplinary approach with necessary 24-hours availability of diagnostic and therapeutic endoscopy.

Keywords: acute bleeding – diagnostics – endoscopy – medical treatment

Úvod

Krvácení do zažívacího traktu lze dělit z několika hledisek. Nejčastějším dělením je rozlišení na krvácení variceální a nevariceální, další dělení je na krvácení akutní a krvácení chronická.

Akutní krvácení je z praktického hlediska možno dělit dle aktuálního endoskopického nálezu a intenzity krvácení, nejčastěji za použití Forrestovy klasifikace.

Tato kapitola je věnována pouze problematice akutního krvácení, jehož zdrojem nejsou jícnové varixy – tj. akutnímu nevariceálnímu krvácení.

Přibližně 80 % všech krvácení do zažívacího traktu se zastavuje spontánně, resp. pouze díky tzv. podpůrné terapii. Je závažnější, že z porovnané mortality u hospitalizovaných osob, v Jonesově studii z roku 1956 [1] a činící 16 %, s údaji z roku 1997, kdy by-

la zjištěna mortalita 11,0 %, vyplývá, že přes všechny nové a sofistikované diagnostické a terapeutické přístupy, se nepodařilo mortalitu u těžkých forem krvácení zásadně ovlivnit [29].

Při popisu krvácení je nutno upřesnit a sjednotit terminologii, protože za krvácení z horní části zažívacího traktu je považováno krvácení, jehož zdroj je lokalizován od horní hranice jícnu až po Treitzovo ligamentum.

Hematemeza indikuje, že zdroj krvácení je v horních partiích zažívacího traktu.

Meléna, černě zbarvená stolice vzhledu dehtu, je krvácení, při němž objem krve, který se objevil v horních partiích trávicí trubice, činí 50–100 ml krve. Vzácně se takovéto krvácení může projevit i enteroragii, a to v případech, v nichž je urychlena střevní pasáž [1,27].

Etiologie krvácení

Nejčastější příčinou akutního krvácení do horních partií zažívacího traktu jsou vředové léze duodena a žaludku [32]. Zvláště častou příčinou je vředová nemoc dvanáctníku, která se vyskytuje téměř v 1/4 všech příčin krvácení, podobně vysoké zastoupení v etiologii má vředová nemoc žaludku i krvácení ze žaludečních erozí (tab. 1) [21].

V posledních letech výrazně v etiologii vředových lézí žaludku a dvanáctníku stoupá počet krvácení způsobených léky – především gastropatie z nesteroidních antirevmatik. V roce 2003 byla publikována česká práce [20] sledující v rozsáhlém endoskopickém materiálu zastoupení vředových lézí tzv. *Helicobacter pylori*-negativních. Porovnávána byla období roku 1996 a roku 2000. Z vý-

Tab. 1. Příčiny akutního krvácení do horního GIT [32].

Diagnóza	Procentuální zastoupení diagnóz
• dvanáctníkový vřed	24,3
• eroze žaludeční sliznice	23,4
• žaludeční vřed	21,3
• jícnové varixy	10,3
• Mallory-Weissův syndrom	7,2
• ezofagitida	6,3
• bulbitida a duodenitida	5,8
• nádory	2,9
• vřed v anastomóze poperační	1,8
• jícnový vřed	1,7
• ostatní (např. water melon stomach)	6,8

sledků je evidentní, že v roce 2000 došlo ke statisticky významnému zvýšení vředů *Helicobacter pylori* negativních a etiologické zastoupení v této skupině měla nejvyšší nesteroidní antirevmatika. Obdobně došlo ke změně lokalizace vředových lézí, výrazně se zvýšil počet vředových lézí lokalizovaných v žaludku a v této lokalizaci opět převládala skupina vředů *Helicobacter pylori* negativních.

V západní Evropě je incidence těžkého krvácení do horní části trávicího traktu uváděna 50–100 nově diagnostikovaných případů na 100 000 obyvatel za kalendářní rok.

V České republice není známa současná incidence akutního krvácení do horního zažívacího traktu, lze usuzovat, že vzhledem k nárůstu preskripce nesteroidních antirevmatik obecně je v posledních 20 letech pravděpodobný i nárůst počtu akutních krvácení. Toto tvrzení podporuje i fakt, že relativní riziko vzniku krvácení z peptického vředu *Helicobacter pylori*-pozitivního bylo stanoveno 1,2, zatímco riziko vzniku krvácení v souvislosti s medikací nesteroidními antirevmatiky činí 8,2.

Problematika akutního krvácení při medikaci nesteroidními antirevmatiky se vyznačuje řadou zvláštností. Velmi často je totiž krvácení prvním příznakem vředové léze, tj. vzniká bez předchozích prodromů. Další zvláštností je mechanismus vzniku vředo-

vých lézí, který souvisí s ovlivněním slizniční permeability – tento mechanismus je typický pro acylpyrin. Dále významnější je ovšem mechanismus poškození sliznice žaludku a dvanáctníku ovlivněním hladiny cyklooxygenázy 1 a cyklooxygenázy 2 s ovlivněním tvorby prostaglandinů.

Konečně nezanedbatelnou skutečností, z pohledu vzniku akutního krvácení do zažívacího traktu, je systémový efekt nesteroidních antirevmatik, tj. vznik slizničních lézí nezávisí na galenické formě ani na místě aplikace (tablety, čípky, injekce). Díky systémovému efektu může docházet k poškození nejen sliznice žaludku a dvanáctníku, ale i tenkého střeva nebo dokonce střeva tlustého.

Medikace nesteroidními antirevmatiky se stává zvláště rizikovou u osob nad 60 let věku, u všech nemocných, kteří jsou současně léčeni antikoagulancii nebo steroidy. Neobyčejně rizikovou skupinou se stávají nemocní s anamnézou vředové nemoci a současnou medikací nesteroidními antirevmatiky.

Akutní krvácení z nesteroidní gastropatie může být z klasické vředové léze, ale i gastritida či vícečetné eroze mohou být zdrojem intenzivního krvácení.

Dalším zdrojem krvácení jsou léze lokalizované v jícnu. Hiátové hernie, těžká stadia refluxní ezofagitidy a jíc-

nové vředy jsou častým zdrojem významných akutních krvácení [38].

Klinické vyšetření

Při přijetí z důvodů krvácení je třeba stanovit tíži krvácení a velikost krevních ztrát. Ortostatický pokles systolického krevního tlaku o 20 mm Hg a posturální vzestup pulzové frekvence o 20 tepů za minutu signalizuje ztrátu asi 20 % krevního objemu.

Pro větší ztrátu krve svědčí tachykardie nad 100 pulzů za minutu a pokles systolického krevního tlaku pod 100 mm Hg. Tyto změny jsou vždy známkou nastupujícího hemoragického šoku.

V laboratorním vyšetření nemusí pokles hematokritu v prvních hodinách podávat dostatečné informace o velikosti krevních ztrát, protože tyto mohou být doplněny z přirozených krevních rezervoárů. Jestliže dojde k poklesu hladiny hemoglobinu o 20 g/l, jedná se vždy o těžké krvácení [38].

Příznak hematemazy a melény, ev. enteroragie, byl již zmíněn dříve. Je ovšem třeba upozornit na fakt, že u některých nemocných akutní krvácení nemusí být provázeno žádným z uvedených příznaků. Proto je třeba nikdy neopomenout vyšetřit takové nemocné per rectum.

Diagnostika

Prvým diagnostickým opatřením je stále pečlivá anamnéza a fyzikální vyšetření nemocného, včetně vyšetření per rectum.

V identifikaci zdroje krvácení je základní metodou vyšetření endoskopické. Platí, že endoskopické vyšetření má být provedeno co nejdříve, avšak stejně platí zásada, že lege artis je endoskopie provedena teprve tehdy, až se podaří stabilizovat stav nemocného tak, aby endoskopické vyšetření nebylo pro něho vyšetřením neúměrně zatěžujícím a rizikovým. Platí, že náhrada krevních ztrát má být prováděna až do hodnot systolického krevního tlaku vyššího než

Tab. 2. Skórovací schéma dle Rockalla [30] určující riziko opakovaného krvácení a úmrtí na akutní krvácení do gastrointestinálního traktu.

Skóre	0	1	2	3
• věk	méně než 60 let	60–79	nad 80 let	
• hypovolemie	sTK > 100, TF < 100	sTK > 100, TF < 100	sTK > 100, TF < 100	
• komorbidity	žádné		srdeční selhání, ICHS aj.	renální selhání, jaterní selhání, gener. malignita
• diagnóza	Malloryho-Weissův nálezh bez stigmat krvácení	ostatní nálezy	malignity horního GIT	
• stigmata krvácení	nejsou		přítomnost krve, koagula, viditelná céva	

80 mm Hg a přitom bylo docíleno poklesu tepové frekvence pod 100 tepů za minutu. Další známkou stabilizace stavu je hodnota centrálního žilního tlaku vyšší než 2,0 cm a hematokrit vyšší než 25,0.

Nemocní s akutním krvácením musí být hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče, která mají možnost aplikace odpovídajících terapeutických postupů, stálého sledování stavu a vyšetření endoskopického. Není proto určeno, zda nemocný musí být přijat na chirurgické pracoviště nebo na pracoviště interní. Platí ale, že vyžaduje-li stav nemocného použití řízeného dýchání, má být hospitalizován na ARO [37].

Z dalších opatření je nutno sledovat hodinovou diurézu, centrální žilní tlak, hodnoty krevního obrazu, parametry hemokoagulace, změny elektrolytů, ureu, aminotransferázy a krevní obraz.

Endoskopické vyšetření má být v optimálním případě dostupné po dobu 24 hodin. Po zavedení endoskopu může být viditelnost v žaludku velice „snížena až žádná“ z důvodu přítomnosti velkého množství natráveného obsahu. V takovém případě je vhodné provést opatrně žaludeční laváž vlažnou vodou a ihned po laváži gastroskopovat. Tento postup ale není obecně přijat.

Nepochybnou výhodou endoskopického přístupu je možnost provést v jednom sezení výkon diagnostický,

tj. identifikovat zdroj krvácení (nebo alespoň etáž, ve které došlo ke krvácení) a současně provést účinný zážitek terapeutický [2,8,10,24].

Při posuzování vývoje stavu u osob s akutním krvácením do zažívacího traktu je potřebné posoudit aktuální stav nemocného dle objektivních a nezávislých kritérií.

Nejčastějším kritériem, které je v klinické praxi využíváno, je skórovací systém dle Rockalla (tab. 2).

Skórovací systém používá nezávislé veličiny, získané z hodnocení veliké populace osob, které z důvodu krvácení byly hospitalizovány [30,41].

Při současném hodnocení přínosu uvedeného skórovacího systému lze konstatovat, že systém přináší velmi dobrou korelaci, pokud jde o mortalitu, avšak nemá žádnou výpovědní cenu pro hodnocení recidiv krvácení.

Terapie

Každý nemocný s akutním krvácením do horní části zažívacího traktu musí být hospitalizován na jednotce intenzivní péče.

Prvým a zásadním terapeutickým opatřením je stabilizace nemocného, tj. doplnění krevních ztrát, monitorování stavu a farmakoterapeutické ovlivnění srdeční funkce, resp. plicních funkcí.

Po přijetí je třeba zavést centrální žilní katétr, sloužící nejen jako vhodný přístup k aplikaci tekutin, resp. léků, ale i jako monitorování změn

vodní bilance, spolu s měřením diurézy (nejčastěji v prvních hodinách tzv. hodinové diurézy) zavedením močového katétru [37,38].

Výsledky krevních odběrů nám umožní nejen posoudit aktuální změny sledovaných parametrů jako odezvu na akutní krvácení, ale i jsou vhodným vodítkem pro diferencielně diagnostickou rozvahu (např. primární jaterní onemocnění vs nevarikózní zdroj krvácení) a volbu terapie.

Při evidentních známkách krvácení (např. hematemeze) je nutno aplikovat co nejrychleji krevní převody, jestliže jsou známky hemodynamického šoku. Není-li aktuálně k dispozici krevní převod, podáváme plazmaexpandery v množství asi 20 % odhadované krevní ztráty.

Aplikace krystaloidů je prvním opatřením v terénu před a během transportu nemocných do nemocnice.

Endoskopické vyšetření, jak již bylo uvedeno, je významným přístupem terapeutickým.

Endoskopická terapie je indikována u všech právě probíhajících krvácení, tj. aktivních krvácení v době endoskopického vyšetření, ale také v případě, kdy endoskopující lékař najde již přisedlé koagulum bez známek aktivního krvácení. Není leger artis koagulum ponechat bez dalšího ošetření, neboť recidivu krvácení „pod koagulem“ nelze vyloučit. Správný je přístup, kdy koagulum opatrně odstraníme a spodinu, která často přes-

Tab. 3. Forrestovo endoskopické klasifikační schéma krvácejícího vředu.

Ia	arteriální stříkavé krvácení
Ib	prosakující žilní krvácení ze spodiny vředu
IIa	zející céva na spodině peptické léze
IIb	ulpívající koagulum na spodině vředu
IIc	hematinová stigmata recentního krvácení bez známek pokračujícího nebo hrozícího krvácení
III	peptický vřed bez známek recentního či pokračujícího krvácení

ně ukáže místo, ze kterého ke krvácení došlo, endoskopicky ošetříme.

Při posuzování intenzity krvácení je nejčastěji používána endoskopická klasifikace dle Forresta, dělící akutní krvácení na 3 hlavní skupiny a 6 podskupin (tab. 3).

Endoskopická terapie akutního krvácení do horní části zažívacího traktu umožňuje využít celé škály přístupů, rozdělitelných na metody termální, mechanický uzávěr cévy, aplikace vazokonstrikčních látek, tkáňových lepidel, léků indukujících lokální trombózu. Často lze vystačit s použitím jen jedné z uvedených metod, občas je však nutná jejich kombinace [6,9,34] (tab. 4).

Metody, využívající termálního efektu, lze z praktického hlediska dělit na metody kontaktní (např. bipolární sonda) a bezkontaktní (např. argonový nebo vysokovýkonový laser).

Poněkud odlišným mechanismem pak lze krvácení ovlivnit za použití tzv. plazmové argonové hemokoagulace [24,40].

Injekční terapie

Injekční terapie je nejjednodušší léčbou a měla být dostupná na všech endoskopických pracovištích, která akutní endoskopická vyšetření provádějí. Platí, že pouze diagnostická endoskopie je neúplným výkonem a každý, diagnostickou endoskopii z důvodu akutního krvácení provádějící, musí zvládnout i některý z možných endoskopických terapeutických přístupů [29].

Základním roztokem, který je k ošetření krvácející léze aplikován, je roztok adrenalinu v ředění 1 : 10 000. Tato terapie vede ve vysokém procentu, blížícím se hodnotě 100 %, k primární zástavě krvácení, avšak je nutno vždy počítat s tím, že recidivy krvácení jsou při tomto postupu zvláště časté (asi 25 %) a výkon proto nelze považovat za definitivní. Na druhé straně ale poskytne dostatek času a prostoru pro další terapeutická opatření.

Snížení výskytu recidiv krvácení lze docílit kombinační terapií roztoku adrenalinu se sklerotizanty, např. s polidokanolem nebo 5 % etanolamin acetátem [28].

Sklerotizanty

Zatímco v terapii varikózních krvácení jsou tyto substance vysoce efektivní, v terapii nevarikózních krvácení nejsou zásadním přístupem v primární zástavě krvácení. O možném využití s roztokem adrenalinu bylo hovořeno dříve [28].

Komplikace aplikace těchto léků u nevarikózních krvácení dále snižují efektivitu i indikaci jejich použití v této indikaci.

Alkohol

Aplikace absolutního alkoholu je alternativní terapií [5], která je prováděna vyšším výskytem komplikací než aplikace roztoku adrenalinu. V současnosti není aplikace alkoholu v te-

Tab. 4. Endoskopické metody terapie akutního krvácení.

• Injekce	roztok adrenalinu sklerotizanty alkohol trombin fibrinové lepidlo
• Termální	argonový laser Nd: YAG laser teplná sonda (heater probe) bipolární elektrokoagulace argon-plazmakoagulace
• Mechanické metody	hemoklipsy ligátory sutury

rapii akutního nevarikózního krvácení doporučena.

Fibrinová lepidla a trombin

Terapie je založena na poznatku, že přímá aplikace trombogenních substancí ovlivňuje akutní krvácení. V roce 1996 byla uveřejněna studie terapie akutního krvácení do GIT aplikací kombinace lidského trombinu a adrenalinu. Výsledky prokázaly v porovnání s aplikací adrenalinu bez trombinu výrazně lepší efekt kombinace nejen v primární hemostáze, ale především při snížení recidiv krvácení a snížení mortality.

Podobně kombinace adrenalinu a fibrinového lepidla se ukázala jako neobyčejně efektivní.

Evropská multicentrická studie z roku 1997 porovnávající efekt roztoku adrenalinu a samostatně aplikovaného fibrinového lepidla proti aplikaci adrenalinu a polidokanolu prokázala, že terapie adrenalinu s polidokanolem je méně efektivní než kombinace adrenalinu a fibrinového lepidla [16,34].

Nevýhodu všech postupů používajících lidský trombin je neobyčejná ekonomická náročnost a skutečnost, že lidský trombin není tč. komerčně dostupný.

Elektrokoagulace

V širší klinické praxi není dnes doporučována terapie za použití mono-

polární elektrody. Důvodem je nemožnost odhadu hloubky tepelného efektu, takže komplikace při použití této metody jsou časté a některými autory je v současnosti používání monopolární elektrody označeno jako „vědomý hazard“ [11].

Běžně používaná naproti tomu je bipolární elektroda, umožňující efektivní a bezpečné zastavení krvácení. Podstatou metody, označené nejčastěji jako BICAP, je transmise energie mezi elektrodami.

Výsledky při použití BICAP jsou stejně příznivé jako při použití tepelné sondy – heater probe, rovněž výskyt komplikací je podobný, tj. velmi nízký [4,18,25].

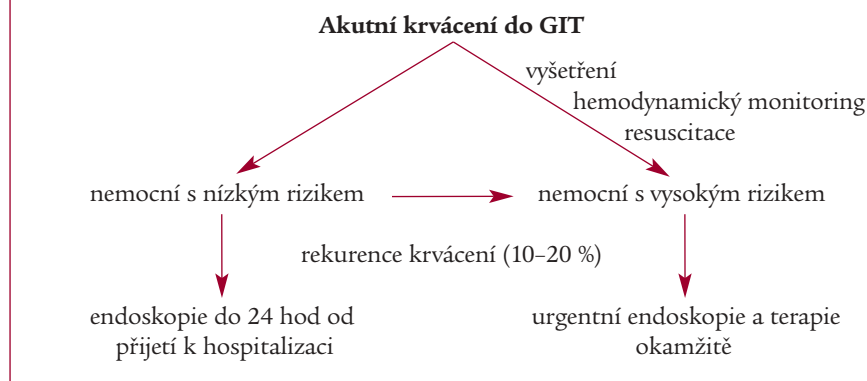
Laser

Prvou metodou, využívající tepelného efektu při ovlivnění krvácení mimovarikózní etiologie a bez nutného kontaktu s ošetřenou tkání, byl laser. V klinické praxi bylo použito laserového přístroje emitujícího laserový paprsek, jehož zdrojem je argon a vysokovýkonné lasery na bázi neodymium YAG.

Randomizované studie prokázaly [22,35,36], že zastavení krvácení za pomoci laseru vede ke snížení recidiv krvácení, snížení počtu transfuzí v terapii akutního krvácení a konečně léčba je spojena se snížením potřeby chirurgického řešení stavu.

Osobně jsem po dobu několika let měl možnosti terapií argonovým a později Nd:YAG-laserem léčit osoby s nevarikózním krvácením. Terapie, resp. její efekt, je výrazně závislý dle zkušeností endoskopisty a léčba je výhodná u krvácení typu Forrest Ib a IIa. Většina neúspěchů je při léčbě krvácení Forrest Ia. Komplikace terapie laserem jsou spíše ojedinělé a patří mezi ně perforace stěny. Osobně jsem se setkal při ošetření krvácení z teleangiektazie s komplikací spočívající v indukci krvácení stupně Forrest Ia, které bylo nutno zastavit až chirurgicky.

Schéma. Postup při akutním krvácení do GIT.



Nevýhodou terapie laserem je jeho vysoká pořizovací cena, malá mobilita a výsledky, které nejsou zásadně lepší, než tomu je při použití dalších terapeutických přístupů.

Tepelná sonda (heater probe)

Metoda je technicky velice jednoduchá, principem je přenos tepelné energie a její „koncentrace“ v místě, v němž je konec sondy přiložen na zdroj krvácení. Vlastní sonda je opatřena systémem trysek, který vystřikováním vodního proudu ošetřované místo „omývají“ a zpřesňují lokalizační místa krvácení.

Efektivita terapie je vysoká, dvě prezentované, kontrolované studie [14, 28] prokázaly efektivitu stran primárního zastavení krvácení, recidiv krvácení, počtu transfuzí i chirurgické terapie.

Komplikace terapie jsou ojedinělé, problémem je ovšem skutečnost, že není standardizován „tlak“ sondy na ošetřovanou tkáň, a tím vzniká možnost rozdílné penetrace („hloubky“) tepelného efektu.

Argon-plazma koagulace

Tato relativně nová metoda je často mylně považována za metodu, která je shodná s laserovými přístroji. Argon-plazma koagulace využívá proudů argonového plynu k vyvolání tepelného efektu [11,16].

Metoda je nepochybně vhodná při ošetření slizničního, resp. povrchového zdroje krvácení a k ošetření cév-

ních malformací. Není většinou indikována pro ošetření významných krvácení např. z arodované cévy vředové léze.

Metody mechanického uzávěru cévy

Použití hemoklipů je v současné době zřejmě nejpoužívanější endoskopickou terapií. Metoda je neobyčejně jednoduchá, její limitací může být pouze fakt, že je třeba přesně identifikovat zdroj krvácení [11,21,38].

Pro tento terapeutický postup je typické, že primární zástava krvácení je vysoká a velmi vysoké je i ovlivnění recidiv krvácení.

Použití hemoklipů je možno kombinovat s ostatními technikami, většinou to není ale nutné, v naprosté většině případů hemoklipem úspěšně zastavíme těžká krvácení Forrest Ia i Ib.

Závěrem kapitoly o endoskopické terapii akutního nevarikózního krvácení je třeba konstatovat, že endoskopická terapie je neobyčejně efektivním přístupem, navazuje bezprostředně na endoskopickou identifikaci zdroje a umožňuje kombinaci popsaných technik, vedoucí ke zvýšení terapeutického efektu.

Po endoskopické identifikaci zdroje je možno provést endoskopické ošetření bezprostředně. Technickou připomínkou je zdůraznění tzv. „second look“ vyšetření, tj. kontrolní endoskopie za 24–48 hodin po ošetření endoskopickým. Řada studií prokazuje, že díky tomuto postupu

dochází ke snížení výskytu recidivujících krvácení.

Léky v terapii akutního krvácení

Aplikace léků u akutních nevarikózních krvácení do horní části zažívacího traktu je založena na 3 mechanismech účinku [13,26]:

1. Suprese tvorby a sekrece žaludeční kyseliny solné a stabilizace koagula.
2. Redukce arteriálního krevního toku.
3. Ovlivnění fibrinolytické aktivity, a tím stabilizace koagula.

Léky suprimující tvorbu HCl

Existují dvě skupiny významných supresorů produkce žaludeční kyseliny solné. Patří mezi ně blokátory protonové pumpy a méně potentní blokátory histaminového receptoru žaludeční parietální buňky, tzv. H₂-blokátory [3]. Velice účinné jsou především blokátory protonové pumpy (PPI). Tato skupina léků se vyznačuje nejen mohutnou aktuální supresí produkce žaludeční HCl, ale doba, po kterou je acidita potlačena nad pH > 4,0, se u nejnovějších forem PPI pohybuje řádově mezi 16–18 hodinami [12,19].

Další nepochybnou výhodou je možnost aplikace léku i.v., což ovšem platí i o histaminových blokátorech.

V klinické praxi je třeba využít aplikace PPI-blokátorů buď jako pretreatment opatření, tj. navození suprese HCl do doby, než je možno provést endoskopické ošetření, anebo je doporučováno po endoskopickém ošetření ještě aplikovat i.v. PPI [23].

Jako efektivní bylo prokázáno schéma používající bolus blokátoru protonové pumpy, tj. omeprazolu v dávce 80 mg i.v. a následné infuzi 8 mg/h po dobu 48–72 hodin. Existující studie prokazují, že terapie uvedenými vysokými dávkami je významně efektivnější než jiná dávkování, využívající nižší dávku léku. U osob *Helicobacter pylori* pozitivních je indikována následná eradikace bakterie [31].

Somatostatin a octreotid

Efekt somatostatinu a jeho analogu je založen na potlačení žaludeční sekrece a na snížení krevního toku splachnickým řečištěm. Bylo prokázáno, že krevní tok v oblasti mezenterických cév klesá, není ovšem zcela zřejmé, zda se jedná o vazokonstriční efekt velkých cév anebo arteriol. Přesto především v 80. letech 20. století řada studií prokazovala efekt somatostatinu v terapii akutních krvácení [15,17,33], v dalších letech výsledky studií již tak optimistické nebyly [7].

V současné době nelze konstatovat, že somatostatin a jeho analog mohou být zařazeny mezi rutinní a efektivní léčebné přístupy [39].

Jestliže není úspěšná endoskopie a především, když chirurgický výkon není pro nemocného únosný, alternativou terapie akutního krvácení je **angiografie**. Angiograficky lze zobrazit místo krvácení za podmínky, že se jedná o intenzivní krvácení a ztráta krve místem možného zdroje krvácení je vyšší než 0,5 ml/min a do cévy podat léky vazokonstriční nebo cévní stenty.

Jestliže během hospitalizace dochází k recidivám krvácení, je to vždy jedním z nepříznivých markerů vývoje stavu.

Doporučujeme, aby kontrolní endoskopie pro recidivu krvácení byla prováděna buď za přímé přítomnosti chirurga anebo aby výkon byl zdokumentován a bezprostředně poté chirurgovi demonstrován, protože v těchto případech se většinou chirurgické intervenci nevyhne a chirurg by měl před výkonem co nej přesnější informace.

Chirurgická indikace terapie

1. Indikací pro chirurgický výkon je masivní krvácení, které nebylo endoskopickou terapií bezprostředně ovlivněno.
2. Rekurentní krvácení, které se objevilo ještě za hospitalizace.
3. Nutno podávat více než 3 konzervy erytrocytární masy.

4. Odmítnutí endoskopické terapie.

Nemocný, který přichází s krvácením, musí být hospitalizován na jednotce intenzivní péče [38] a schéma diagnostického a terapeutického postupu ukazuje schéma.

Literatura

1. Avery JF. Haematemesis and melaena with special reference to bleeding peptic ulcer. *Br Med J* 1947; 11: 441–446.
2. Balanzo J, Sainz S, Such J. Endoscopic haemostasis by local injection of epinephrine in bleeding ulcers. A prospective randomised trial. *Endoscopy* 1988; 20: 289–291.
3. Basso N, Bagarani M, Bracci F et al. Ranitidine and somatostatin. Their effects on bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1986; 121: 833–835.
4. Brearley S, Hawker PC, Dykes PW et al. Perioscopic bipolar diathermy coagulation of visible vessels using a 3,2 mm probe – a randomised clinical trial. *Endoscopy* 1987; 19: 160–163.
5. Chiozzini G, Bortoluzzi F, Pallini P et al. Controlled trial of absolute ethanol vs epinephrine as injection agent in gastroduodenal. *Gastroenterology* 1989; 96: A86.
6. Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. *Gut* 1994; 35: 608–610.
7. Christiansen J, Ottenjann R, von Arx P. Placebo-controlled trial with the somatostatin analogue octreotide in peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology* 1989; 97: 568–574.
8. Chung IK, Ham JS, Kim HS et al. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 13–18.
9. Chung SCS, Lau JY, Sung JJ. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding peptic ulcers. *Br Med J* 1997; 314: 1307–1311.
10. Chung SCS, Leung JWC, Steele RJC. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *Br Med J* 1988; 296: 1631–1633.
11. Cook DJ, Gayatt GH, Salena BJ et al. Endoscopic therapy for acute non-vari-

- ceal haemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 139–148.
12. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 1992; 304: 143–147.
13. Fleschen D. Etiology and prevalence of severe persistent upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1983; 84: 538–543.
14. Fullarton GM, Birnie GG, MacDonald A et al. Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br J Surg* 1989; 76: 541–544.
15. Galmiche JP, Cassigneul J, Faivre J et al. Somatostatin in peptic ulcer bleeding. Results of a double blind controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983; III: 379–387.
16. Heldwein W, Avenhaus W, Schonekas H et al. Injection of fibrin tissue adhesive versus laser photocoagulation in the treatment of high risk bleeding peptic ulcers: a controlled randomised study. *Endoscopy* 1996; 28: 756–760.
17. Jenkins SA, Poulianos G, Coraggio F et al. Somatostatin in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1998; 16: 214–224.
18. Jensen DM, Machicado GA, Kovacs TOG. Controlled randomised study of heater probe and BICAP for haemostasis of severe ulcer bleeding. *Gastroenterology* 1988; 94: A208.
19. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1054–1058.
20. Kroupa R, Dítě P, Münzová H et al. Changes in incidence of peptic ulcers and gastric cancer in region of the Czech Republic – south moravia in 1996–2000. *Gastroenterologia Polska* 2003; 10: 115–119.
21. Machicado GA, Jensen DM, Randall GM. Upper gastrointestinal angiomata: diagnosis and treatment. *Gastrointest Clin North Am* 1991; 21: 241–262.
22. Matthewson K, Swain CP, Bland M et al. Randomised comparison of Nd-YAG laser, heater probe and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990; 98: 1234–1244.
23. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310–316.
24. Lin HJ, Lee FY, Kang WM et al. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage: a prospective, randomised controlled trial. *Gut* 1990; 31: 753–757.
25. O'Brien JD, Day SJ, Burnham WR. Controlled trial of small bipolar probes in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986; i: 464–468.
26. Patchet SE, Enright H, Aldhal N et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30: 1704–1707.
27. Piřha J et al. Akutní stavy na interním oddělení. Praha: Triton 2003.
28. Rajgopal C, Palmer KR. Endoscopic injection sclerosis: effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 1991; 32: 727–729.
29. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *Br Med J* 1995; 311, 222–226.
30. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321.
31. Santander G, Gravalos RG. Anti-microbial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance anti-secretory treatment in the prevention of recurrent haemorrhage from peptic ulcer: prospective non-randomised trial of 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549–1552.
32. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80–93.
33. Sommerville KW, Henry DA, Davies JG et al. Somatostatin in treatment of haematemesis and melaena. *Lancet* 1985; 325(8421): 130–132.
34. Strohm WD, Rommele UE, Barton E et al. Injection therapy of bleeding ulcers with fibrin or polidocanol. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 249–256.
35. Swain CP, Salmon PR, Kirkham JS. Controlled trial of Nd-YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1981: 1313–1316.
36. Swain CP, Salmon PR, Kirkham JS. Controlled trial of Nd-YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986; 327(8490): 1113–1117.
37. Ševčík P, Černý V, Vítovec J et al. *Intenzivní medicína*. 2 ed. Praha: Galén 2003: 130–134.
38. Tham TCK, Collins JSA. *Gastrointestinal emergencies*. London: BMJ Books 2000.
39. Tulassay Z, Gupta R, Papp J et al. Somatostatin versus cimetidine in the treatment of actively bleeding duodenal ulcer: a prospective, randomised, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 6–9.
40. Vallon AG, Cotton PB, Laurence BH et al. Randomised trial of argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcer. *Gut* 1981; 22: 228–233.
41. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44: 331–335.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: pdite@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 4. 5. 2005
Přijato k otištění: 4. 5. 2005

www.geriatickarevue.cz

Farmakoterapie virových hepatitid a význam očkování

P. Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Souhrn: Virové hepatitidy představují i začátkem 21. století velmi závažný zdravotnický problém, který se týká i naší republiky. Rozeznáváme virové hepatitidy A, B, C, D, E a G. V České republice se běžně vyskytují virové hepatitidy A, B a C. Virová hepatitida A nepřechází do chronicity, virové hepatitidy B a C ano, proto jde o mnohem závažnější onemocnění. Léčba akutních virových hepatitid je pouze symptomatická. Pro léčbu chronické hepatitidy B máme v České republice k dispozici dva účinné preparáty – interferon α a lamivudin. Pravděpodobně již během roku 2005 se k nim přidá pegylovaný interferon α a adefovir dipivoxil. Standardem léčby chronické hepatitidy C je kombinace pegylovaného interferonu α a ribavirinu. Léčba je dostupná pro všechny pacienty, kteří ji potřebují a které je možné tímto způsobem léčit, a je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickými hepatitidami B a C, dříve než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií – jaterní cirhózy a rakoviny jater.

Klíčová slova: virová hepatitida – léčba virových hepatitid – interferon α – lamivudin – pegylovaný interferon α – ribavirin

Pharmacotherapy of viral hepatitis and the importance of vaccination

Summary: Even in the beginning of the 21st century viral hepatitis represent a very serious health problem also concerning our country. We recognize viral hepatitis A, B, C, D, E and G. There commonly occur hepatitis A, B and C in Czech Republic. While viral hepatitis A does not pass to a chronic form, hepatitis B and C do so and therefore they are much more severe diseases. The treatment of acute viral hepatitis is only symptomatic. There are two effective agents for the treatment of chronic hepatitis available in Czech Republic – interferon α and lamivudin. A new pegylated interferon α and adefovir dipivoxil will join them probably during 2005. A standard treatment of chronic hepatitis C treatment is represented by a combination of pegylated interferon α and ribavirin. The treatment is available for all patients who need it and who can be treated this way, and it is fully covered by health insurance. The main current task is an active screening and treatment of patients with chronic hepatitis B and C before the treatment passes to advanced stages - liver cirrhosis and liver cancer.

Keywords: viral hepatitis – therapy of viral hepatitis – interferon α – lamivudin – pegylated interferon α – ribavirin

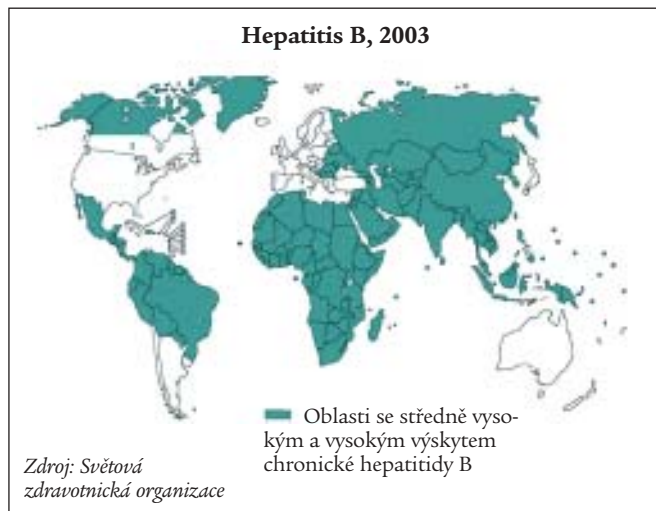
Úvod

Virové hepatitidy (VH) pronásledují člověka od nepaměti. **Akutní virové hepatitidy** jsou nejčastějšími jaterními onemocněními v celosvětovém měřítku a vedou k 1–2 milionům úmrtí ročně. U některých typů je možný i chronický průběh – onemocnění trvá déle než půl roku a projevuje se jako **chronická hepatitida, jaterní cirhóza** či **rakovina jater**. Následkem chronických forem onemocnění umírá ročně dalších několik milionů osob. Neméně důležité jsou i ekonomické ztráty spojené s pracovní neschopností, léčbou i ev.

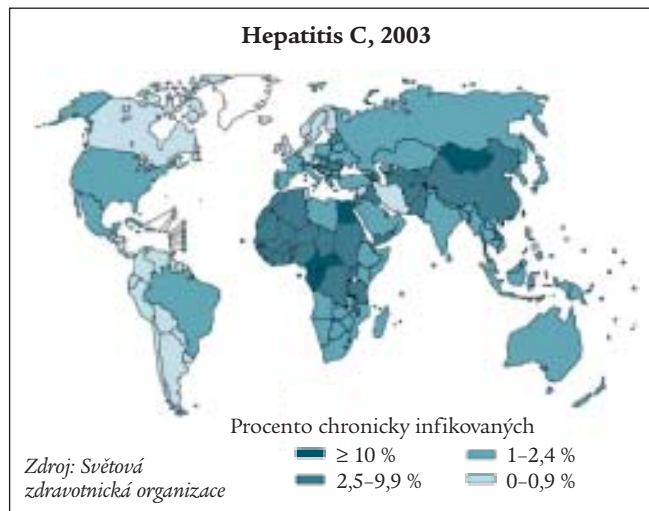
invalidizací. Virové hepatitidy představují tedy i začátkem 21. století velmi závažný zdravotnický problém, který se týká i naší republiky.

V současnosti je známo 6 virů, které vyvolávají virové hepatitidy. Rozeznáváme proto virovou hepatitidu A, B, C, D, E a G. V České republice se běžně vyskytují pouze virové hepatitidy A, B a C. Opakovaně bylo zjištěno, že se u nás virová hepatitida D vyskytuje je výjimečně. Dosud byla tato infekce diagnostikována pouze u 5 pacientů žijících v České republice. Ročně je u nás hlášeno 10–20 případů hepatitidy E. Významnou část

z nich tvoří importované nákazy. Hepatitida G se u nás nesleduje jako samostatné onemocnění, hlásí se jako „jiné hepatitidy“. Ve většině vyspělých států světa se nepřikládá viru hepatitidy G významnější role v etiologii virových hepatitid. Například ve Spojených státech se existence této hepatitidy G vůbec neuznává a mluví se jen o virových hepatitidách A–E. Tento názor sdílím i já a cíleně po infekci tímto virem nepátrám. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tab. 1. Virová hepatitida A nepřechází do chronicity, vi-



Obr. 1. Výskyt chronické infekce virem hepatitidy B.



Obr. 2. Procentuální zastoupení osob chronicky infikovaných virem hepatitidy C.

rové hepatitidy B a C ano, proto jde o mnohem závažnější onemocnění. Proto se budu v dalším textu věnovat pouze těmto dvěma onemocněním.

Virová hepatitida B

Virová hepatitida B je jedním z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti, a to především v rozvojových zemích světa. Odhadem se během svého života nakazí více než 2 miliardy osob virem hepatitidy B (HBV) a v současnosti je chronicky infikováno 350 až 400 milionů lidí. Největší počet z nich žije v Číně (125 milionů), Brazílii (3,7 milionu) a Koreji (2,6 milionů). Ale i v některých vysoce rozvinutých zemích světa je tato infekce dosud velmi častá, například v Japonsku žije 1,7 milionu osob chronicky infikovaných HBV, v USA více než 1 milion a v Itálii zhruba 900 tisíc [1,2,3,4,5]. Procento infikovaných osob virem hepatitidy B (pre-

valence infekce) v různých státech světa je uvedeno na obr. 1.

Podle posledních sérologických přehledů, které proběhly v České republice v roce 2001, byla chronická infekce virem hepatitidy B prokázána u 0,56 % našich občanů [6]. V posledních letech je u nás hlášeno 400 až 700 případů akutní hepatitidy B ročně. Na následky chronické infekce HBV, jaterní cirhózy a rakovinu jater umírá 15–25 % chronicky infikovaných osob. V celosvětovém měřítku to představuje ročně půl až jeden milion osob. Proto je hepatitida B celosvětově 9. až 10. nejčastější příčinou smrti.

Léčba virové hepatitidy B

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách a neliší se podle typů virových hepatitid. Spočívá ve fyzickém a psychickém

zklidnění pacienta, dietě a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci. Běžně se podávají infuze glukózy s vitaminy B, C, ev. i K, a roztoky aminokyselin. V naší republice je časté podávání různých hepatoprotektivních či hepatotonických látek v rámci léčby akutních i chronických virových hepatitid. V zahraničí jsou rozdílné názory na účinnost takové terapie – v některých zemích tyto léky podávají, jinde jsou v podstatě neznámé. Tento rozdíl samozřejmě také souvisí s různým přístupem k hospitalizaci pacientů s akutními virovými hepatitidami. Hospitalizovaného pacienta lze jen stěží nechat zcela bez medikace, a to i z psychologických důvodů. Často přitom bývá zdůrazňován i význam pozitivní motivace pacienta ke spo-

Tab. 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1995–2004 (dle Epidatu).

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
VH A	1098	2083	1195	904	933	614	325	127	114	70
VH B	604	680	564	575	636	604	457	413	370	392
akutní VH C	209	262	225	319	329	319	276	213	182	197
chronická VH C	7	17	48	129	305	318	522	645	664	671

VH – virová hepatitida

Tab. 2. Doporučená délka léčby chronické hepatitidy B [1].

	HBeAg pozitivní	HBeAg negativní
• IFN α	4–6 měsíců	? nejméně 12 měsíců
• lamivudin	do sérokonverze HBeAg/anti-HBe nejméně 12 měsíců	? pravděpodobně déle než 12 měsíců
• adefovir dipivoxil	? asi jako lamivudin	? asi jako lamivudin

luprací s lékařem prostřednictvím pravidelné podpůrné medikace. Nejčastěji podávaná hepatoprotektiva jsou rostlinného původu a jedná se především o esenciální fosfolipidy a silymarin [7,8].

Pro léčbu **chronické hepatitidy B** máme v současnosti k dispozici dva účinné preparáty – **interferon α** (IFN α) a lamivudin [9]. V roce 2005 bude velmi pravděpodobně nahrazen standardní IFN- α , který se podává třikrát týdně injekčně, **pegylovaným interferonem α** (PEG-IFN), který je možno podávat jen jednou týdně. Léčba PEG-IFN je podle výsledků klinických studií účinnější než léčba standardním IFN α , je stejně bezpečná a většinou pacientů lépe snášena. V roce 2005 se pravděpodobně dočkáme i dalšího léku pro léčbu chronické hepatitidy B – **adefovir dipivoxilu**, který však bude pravděpodobně vyhrazen pro pacienty léčené v minulosti lamivudinem, u kterých vznikla během léčby rezistence viru na tento preparát.

Léčba nemocných s chronickou hepatitidou B antivirovými léky probíhá v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních oddělení a klinik a je v naprosté většině případů ambulantní. Doporučená doba léčby se liší u pacientů, u kterých lze nebo nelze prokázat v krvi zvláštní projev infekce virem hepatitidy B – antigen HBeAg (tab. 2) [1].

Očkování proti hepatitidě B

Světová zdravotnická organizace klade velký důraz na univerzální vakci-

naci všech novorozenců, popřípadě adolescentů, proti HBV. Tato plošná vakcinace je zejména vhodná pro země se středním a vysokým výskytem onemocnění, ale doporučuje se i pro státy s nízkou prevalencí infekce. Do současnosti se začalo plošně vakcinovat obyvatelstvo ve 135 zemích světa. V České republice bylo zvoleno univerzální očkování novorozenců a dětí, které dovrší v daném roce 12 let věku. Tento přístup je uplatňován v naší republice od července roku 2001. Jinak se u nás vakcinují již řadu let rizikové skupiny obyvatelstva (zdravotníci, novorozenci HBsAg pozitivních matek, pacienti na hemodialýzách a další). Zájemci o očkování, kteří nespádají do výše uvedených kategorií, se mohou nechat naočkovat za úhradu ve vakcinačních centrech infekčních klinik a oddělení a zařízeních hygienické služby. Používají se rekombinantní vakcíny, které jsou velmi bezpečné a účinné. Pokud proběhne očkování řádně podle platných doporučení, je ochrana před infekcí virem hepatitidy B ve většině případů celoživotní. K dispozici je i kombinovaná vakcína proti viru hepatitidy A (HAV) a HBV, která společně chrání před infekcí oběma viry. Vakcinace proti hepatitidě A je vhodná zejména pro osoby, které cestují do zemí s nižším hygienickým standardem. Hyperimunní imunoglobulin proti viru hepatitidy B se podává novorozencům matek infikovaných HBV, po poranění neimunní osoby injekční jehlou či jiným předmětem kontaminovaným krví člově-

ka s hepatitidou B a osobám s chronickou infekcí HBV, které podstoupily transplantaci jater.

Virová hepatitida C

Virová hepatitida C představuje v celosvětovém měřítku závažný zdravotnický problém. Podle kvalifikovaných odhadů jsou asi 3 % světové populace chronicky infikována virem hepatitidy C (HCV). V absolutních číslech to je více než 180 milionů nemocných, přičemž zhruba 4 miliony žijí v USA, 5 milionů v západní Evropě a 2 miliony v Japonsku. Infekce je nejčastější v Africe, Jižní Americe a jihovýchodní Asii, kde je pravděpodobně infikováno 10–20 % populace, místy i více. V Evropě je nejvyšší výskyt onemocnění ve Středozeří (v průměru 1–3 %, lokálně však mnohem vyšší, například na Sicílii více než 10 %). Procentuální zastoupení osob chronicky infikovaných HCV v různých státech světa je patrný z obr. 2.

Vzhledem k tomu, že dosud nelze předcházet infekci HCV očkováním, je chronická hepatitida C problémem nejen rozvojových, ale i rozvinutých zemí světa. Jenom ve Spojených státech je ročně diagnostikováno zhruba 25 tisíc nových infekcí HCV a 8–10 tisíc úmrtí na důsledky chronické infekce HCV.

Počet hlášených případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice rok od roku narůstá, od 158 případů nově diagnostikovaných infekcí HCV v roce 1993 až po 868 případů v roce 2004. Skutečná čísla však budou výrazně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Česká republika přesto patří mezi státy s relativně nízkým výskytem infekce HCV. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 jsou chronicky infikovány jen 0,2 % naší populace, tedy každý 500. občan naší republiky je postižen touto infekcí. Lze však předpokládat, že sérologické přehledy tohoto typu nejsou schopny přesně

Tab. 3. Pacienti se zvýšeným rizikem infekce virem hepatitidy C.

- **narkomani s parenterální aplikací drog** (i když udávají třeba jen jednorázové experimentování s drogami)
- **příjemci krevních transfuzí a transplantátů před rokem 1992** (zejména hemofilici)
- hemodialyzovaní pacienti
- osoby operované před rokem 1992 – často dostaly krevní transfuzi a neví o tom (totéž platí i pro ženy, které rodily před tímto datem)
- tetování (zejména v amatérských podmínkách – na vojně, ve vězení), nebo s piercingem
- po výkonu trestu odnětí svobody
- zdravotníci provádějící invazivní zákroky spojené s rizikem poranění a infikování od pacienta
- osoby, které se poranily o pohozené injekční jehly nebo jiné nebezpečné nástroje s možnou kontaminací krví

posoudit výskyt onemocnění, které se vyskytuje výrazně častěji v určitých rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci, protože většina osob z těchto rizikových skupin není vyšetřena [6].

Před zavedením rutinního testování dárců krve se většina osob infikovala **transfuzemi krve či krevních derivátů**. To platí především pro hemofiliky a pacienty na hemodialyzách. Ve vyspělých státech světa ztratila tato cesta přenosu infekce v současnosti na významu. Nejohroženější skupinou jsou jednoznačně **injekční uživatelé drog**, kteří si navzájem půjčují injekční stříkačky a jehly. Rizikové aktivity představují i tetování a piercing, pokud nejsou prováděny v náležitých hygienických podmínkách.

Možný je i přenos infekce sexuálním stykem, ale je mnohem méně častý než u hepatitidy B. Podle amerických statistik je současný výskyt infekce HCV mezi sexuálními partnery osob žijících dlouhodobě v monogamním svazku pouze ve 2–3 %. V případě, že se jedná o osoby, které mají více sexuálních partnerů, prostitutky či prostitutky, nebo homosexuální muže, narůstá tento ukazatel na 4–6 %. Nebezpečí přenosu infekce HCV sexuální cestou z infikovaného muže na ženu je asi 3krát vyšší než naopak. Riziko přenosu infekce pro monogamní heterosexuální páry se odhaduje na 0,0–0,6 % ročně. Proto není nezbytně nutné v těchto „věr-

ných“ svazcích používat bariérovou antikoncepci (kondomy, femidomy), i když jejich užití přenosu infekce brání prakticky absolutně. V řadě případů je rozhodnutí o nejpravděpodobnějším způsobu přenosu infekce HCV velmi obtížné. Jedná se zejména o mladé lidi, kteří mají v anamnéze závislost na drogách a zároveň jsou i sexuálními partnery [10].

Společné sdílení předmětů, které mohou být kontaminovány krví, jako jsou zubní kartáčky, holicí strojky apod, představuje další možnou cestu přenosu infekce. Zatím nejsou žádné důkazy o možném přenosu infekce HCV líbáním, objímáním, kýčáním, kašláním, vodou, potravinami, společným nádobím nebo sklenicemi nebo jinými podobnými způsoby, které nejsou provázeny kontaktem s krví.

Přenos infekce virem hepatitidy C z matky na dítě je velmi vzácný a pravděpodobnost infikování dítěte během porodu se udává mezi 2–6 %, pokud není matka současně infikována i HIV. Na rozdíl od hepatitidy B se proto dosud nedělá, ani v blízké budoucnosti neplánuje rutinní testování těhotných žen na přítomnost infekce HCV. Virus není navíc obsažen ani v mateřském mléce, proto se matkám s chronickou hepatitidou C nezakazuje kojení. Při současné infekci HCV a HIV je přenos infekce sexuálně i z matky na novorozence mnohem pravděpodobnější, protože

je hladina viru hepatitidy C mnohem vyšší [11].

Přenos infekce HCV z člověka na člověka je obecně mnohem obtížnější než je tomu u HBV, proto je při poranění (píchnutí použitou jehlou, poranění chirurgickým nástrojem, stříknutí biologického materiálu do oka apod) pravděpodobnost přenosu infekce velmi malá. V zahraniční literatuře se někdy v této souvislosti hovoří o „pravidlu tří“. Po jednorázovém poranění nástrojem kontaminovaným krví infikovaného pacienta je riziko přenosu infekce virem hepatitidy B 30 %, virem hepatitidy C 3 % a HIV 0,3 %. Podle jiných zdrojů je toto nebezpečí u HCV ještě nižší – kolem 1 % [12].

I při nejpečlivějším zkoumání zůstává u významné části infikovaných cesta přenosu infekce HCV neznámá. Podle velkých zahraničních statistik je to v 10–30 % případů. Podle našich zkušeností jde především o starší pacienty, kteří se infikovali před několika desítkami let a infekce HCV byla u nich diagnostikována teprve v poslední době. Je velmi pravděpodobné, že řada z nich dostala v minulosti krevní deriváty, i když to popírá. Domnívám se, že tato situace nastala především u žen v souvislosti s porody či potraty. Podobně i v souvislosti s operacemi si řada pacientů na transfuze krve nepamatuje, protože je dostala v době „dospívání“ po celkové anestezii nebo šlo o krevní preparáty, které nejsou červené, proto je laici nepovažují za krevní produkty.

Souhrn pacientů, u kterých je zvýšené riziko výskytu virové hepatitidy C, je uveden v tab. 3.

O chronické hepatitidě C mluvíme tehdy, pokud trvají projevy onemocnění déle než půl roku. Podle současných poznatků kolísá pravděpodobnost přechodu infekce HCV do chronicity v rozmezí od 40–50 % až po 90–100 % v závislosti na věku, způsobu přenosu infekce, velikosti infekční dávky a řadě dalších faktorů. In-

fekce HCV, která vznikla po podání transfuzí krve či krevních derivátů před zavedením rutinního vyšetřování krevních dárců v roce 1992, je většinou diagnostikována až po mnoha desetiletích od svého vzniku, často až ve stadiu jaterní cirhózy nebo rakoviny jater. U injekčních uživatelů drog je vzhledem k typické anamnéze a relativně krátkému období masového rozšíření tohoto jevu v naší republice onemocnění diagnostikováno mnohem časněji, a proto je lépe ovlivnitelné léčbou.

Léčba virové hepatitidy C

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen velmi zřídka. Léčba **akutní hepatitidy C** se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid a je popsána v kapitole o akutní hepatitidě B.

Úspěšnost léčby **chronické hepatitidy C** se hodnotí podle trvalého vymizení viru z krve. Během uplynulého desetiletí vzrostla účinnost léčby z původních 5 % na současných 50 až 60 % u nemocných infikovaných typem 1 viru a 70–80 % u pacientů nakažených typy 2 nebo 3. Tohoto výborného léčebného úspěchu je dosaženo při použití **kombinace pegylovaného interferonu**, který se podává jednou týdně formou podkožní injekce, a **ribavirinu**, který je ve formě tablet nebo kapslí. Délka léčby je 48 týdnů při infekci typem viru 1, který v naší populaci jednoznačně převládá (zhruba 90 % případů). Pokud je pacient infikován relativně příznivými typy viru 2 nebo 3, postačuje jen 24 týdnů léčby. Léčba je ambulantní a je většinou pacientů snášena uspokojivě, i když některé nežádoucí projevy léčby se objevují relativně často a mohou být někdy nepříjemné. Bezvadná spolupráce pacienta s lékařem je během léčby nezbytná a týká se zejména nutnosti pravidelných kontrol u lékaře specializovaného na léčbu jaterních chorob – hepatologa. Pacient musí brát oba léky v dávkách a intervalech, kte-

ré mu tento lékař stanoví. Při splnění těchto podmínek jde o léčbu velmi účinnou a bezpečnou [10,13].

Perspektivy vakcinace proti hepatitidě C

Účinná vakcína pro HCV zatím nebyla vyrobena. I když je tomuto úkolu věnováno velké úsilí, je prakticky využitelná vakcína zatím v nedohlednu. Hlavní příčiny této situace jsou tyto:

- Zatím není plně poznán imunologický korelát uzdravení z infekce HCV. Příčinou je zejména nedostatek sér od pacientů, kteří se z infekce HCV uzdravili.
- Virus je geneticky vysoce heterogenní a často uniká hostitelské imunitní odpovědi rychlou tvorbou rezistentních mutant. Neutralizující protilátky jsou sice v akutní fázi infekce tvořeny, ale jsou většinou velmi úzce specifické a nechrání proti následné infekci.
- Je nedostatek vhodných kultivačních systémů a chybí vhodné malé zvířecí modely nezbytné pro lepší poznání všech dějů spojených s neutralizací virové infekce [12].

Závěr

Bez nadsázky lze říci, že pacienti s virovými hepatitidami B a C jsou v České republice léčeni nejmodernějšími dostupnými prostředky. Léčba u nás se nijak neliší od léčebných postupů používaných v nejvyspělejších státech světa a podobné jsou i její výsledky. Léčba je dostupná pro všechny pacienty, kteří ji potřebují a které je možné tímto způsobem léčit, a je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. **Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickými hepatitidami B a C dříve, než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií**, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna a léčebné možnosti omezené [14].

Literatura

1. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B,

- 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus Statement (Long version). J Hepatol 2003; 39(Suppl 1): S3–S25.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733–1745.
3. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 38 (Suppl. 1): S90–S103.
4. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. Gastroenterology 2000; 120: 1828–1853.
5. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 857–861.
6. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
7. Husa P, Husová L. Léčba virových hepatitid. 1. ed. Praha: Triton 2000.
8. Husa P, Husová L. Chronické virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře. Spolupráce praktika a hepatologa. 1. ed. Praha: Triton 2002.
9. Husa P, Šperl J (koordinátoři), Galský J et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství – aktualizace březen 2003. Klin Mikrobiol Inf Lék 2003; 9: 51–54.
10. Strader DFB, Wright T, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
11. Rožnovský L. Vertikální přenos viru hepatitidy B, C a G. Klin Mikrobiol Inf Lék 2003; 9: 74–82.
12. Alberti C, Benvegna L. Management of hepatitis C. J Hepatol 2003; 38(Suppl 1): S104–S118.
13. Galský J, Husa P, Kümpel P et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství z roku 2002. Klin Mikrobiol Inf Lék 2003; 9: 54–56.
14. Husa P, Husová L. Hepatitida C. Diagnostické možnosti praktického lékaře z pohledu infektologa. Practicus 2004; 3: 258–260.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 8. 3. 2005

Přijato k otištění: 8. 3. 2005

Očkování proti chřipce v léčbě a prevenci kardiovaskulárních chorob: Nová indikace staré léčby

H. Němcová

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Kardiovaskulární choroby jsou nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích a není daleko doba, kdy tomu bude tak i v zemích „třetího“ světa. V současné době máme k dispozici mnoho důkazů o tom, že chřipka je důležitým spouštěcím faktorem akutního koronárního syndromu. Četné experimentální i klinické studie prokázaly, že očkování proti chřipce snižuje výskyt kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod o více než 50 %. Pro výhodný poměr cost-benefit může být očkování proti chřipce jednou z ekonomicky nejvýhodnějších intervencí u nemocných s kardiovaskulárními chorobami.

Klíčová slova: kardiovaskulární choroby – chřipka – očkování

Vaccination against influenza in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: A new indication of an old therapy

Summary: Cardiovascular diseases are the most common cause of death in developed countries and the time is not far when it will be the same in developing countries. Lot of evidence currently exist confirming influenza as an important triggering factor of acute coronary syndrome. Many experimental and clinical studies have proved that vaccination against influenza decreases the incidence of cardiovascular events and strokes by more than 50 %. Thanks to its advantageous cost/benefit ratio the anti-influenza vaccination can be one of the economically most beneficial interventions in patients with cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases – influenza – vaccination

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou v současné době nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Jejich prevalence však stoupá i v rozvojových zemích. V nejbližších 10 letech lze proto očekávat výrazné zvýšení kardiovaskulární morbidit a mortality i v těchto zemích. Tyto okolnosti nás proto nutí hledat nová, ekonomicky nenáročná opatření v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Lákavým cílem je idea rozvoje očkování proti kardiovaskulárním chorobám. Má totiž potenciál zachránit milióny životů.

Ateroskleróza, infekce a zánět

Ateroskleróza, onemocnění s vysokou prevalencí, je známá od antiky. Byla

nalezena již u antických mumií [3]. Je jednou z chorob provázejících proces stárnutí. Z klinického hlediska mají největší význam aterosklerotické léze koronárních a extrakraniálních tepen.

Kliničtí lékaři si již dříve všimli, že v zimním období je zvýšený výskyt úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, jako jsou infarkt myokardu nebo cévní mozkové příhody. Tento obvyklý zimní vzestup incidence akutních kardiovaskulárních příhod vysvětlují někteří autoři zvýšenou aktivitou chřipkových virů. Collins v roce 1932 byl jedním z prvních autorů, který uváděl, že téměř každá chřipková epidemie vede ke zvýšení úmrtí na srdeční choroby, a toto zvý-

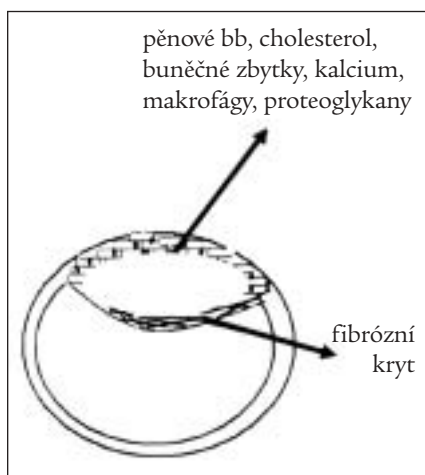
šení chronologicky koresponduje s vrcholem chřipkové epidemie [2].

Již na počátku 20. století sir William Osler vyslovil myšlenku, že existuje spojitost mezi akutní infekcí a aterosklerózou (AS). Téměř celé století však byla tato myšlenka opomíjena a až v posledním desetiletí je problematice věnována opět velká pozornost. V této souvislosti bylo zkoumáno mnoho infekčních agens. Nejčastěji jsou zmiňovány cytomegalovirus (CMV), virus Epstein a Barrové (EB), *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, enterovirus, *Escherichia coli*, *Porphyromonas gingivalis* a další. Tato infekční agens vedou k pomalu se rozvíjejícím infekcím,

Tab. 1. Vliv chřipkové infekce na koagulační systém – nejdůležitější parametry.

cílová struktura	efekt	cílová struktura	efekt	cílová struktura	efekt
agregace Tr	↑	počet Tr	↓	AT III	↓
doba srážení	↑	PTT	→	PT	→
faktor V	↓	faktor VII	↓	α_1 -antitrypsin	↓
α_2 -makroglobulin	↓	tkáňový faktor	↑	FDP	↑
solubilní fibrin	↑	DIK prevalence	↑	fibrinogen	↓

Tr – trombocyty, AT III – antitrombin III, PTT – parciální trombotoplastinový čas, PT – protrombinový čas, DIK – diseminovaná intravaskulární koagulace, FDP – fibrin degradační produkty

**Obr. 1. Schéma ateromatózního plátu.**

kteří pravděpodobně rozšiřují chronický zánět arteriální stěny [8].

Dnes již tedy není pochyb o tom, že ateroskleróza má zánětlivou etiologii. Proces je charakterizován jako imunitní reakce proti antigenům cévní stěny. V mnohém se podobá zánětlivým autoimunitním onemocněním a v experimentu bylo prokázáno, že takovýmto chorobám lze předcházet vakcínami.

Zánět je fylogeneticky nejstarší typ obranné reakce organismu na různá poškození. Cílem zánětlivé reakce je odstranit vyvolávající příčinu, lokalizovat a odstranit poškozenou tkáň a následně obnovit její funkci. Jestliže zánětlivá odpověď nedokáže vyvolávající příčinu odstranit, proces pokračuje dále a výsledkem je pak tvorba stabilního ateromatózního plátu. Ten je postupně infiltrován zánětlivými buňkami s velkým obsahem lipidů. Na svém povrchu je ateroma-

tózní plát kryt vazivovou „čepičkou“ (obr. 1).

Metaloproteinázy uvolňované z pojivové tkáňe mohou vazivovou čepičku narušovat, dochází k jejímu ztenčení a vzniká tak plát nestabilní, který je ohrožen rupturou, průnikem krve do jeho nitra a vznikem obturujícího trombu. Akutní koronární syndrom znamená rupturu nestabilního plátu s uzávěrem, okluzí cévy a vznikem akutní ischemie se všemi důsledky pro tkáň v jejím povodí. Velké studie objasnily, které faktory mění stabilizované pláty v nestabilní, život ohrožující [12]. Většina podezřelých infekčních agens sehrává svoji aterogenní úlohu tak, že zahajují nebo zhoršují chronické systémové nebo zánětlivé procesy cévní stěny.

Chřipka a kardiovaskulární onemocnění

Naopak, chřipkové viry nejspíše působí jiným mechanismem. Přednostně spouštějí destabilizaci již přítomného vulnerabilního plátu, a tím vedou k akutnímu koronárnímu syndromu (AKS).

Jak v klinických, tak v experimentálních studiích byl prokázán silný protrombotický efekt chřipkové infekce. Kol et al [6] v experimentu aterosklerotickým myším naočkovali virus chřipky a zjistili významné zvýšení zánětlivých a trombotických procesů v ateromatózních plátech, ale nikoliv v normálních úsecích aorty. Bouwmann et al [1] prokázali, že infekce monocytů chřipkovým virem zkrátila dobu srážlivosti o 19 %, monocytů produkovaly až 5krát více pro-

zánětlivých cytokinů IL-6 (interleukin-6) a IL-8 než po infekci CMV a *Chlamydia pneumoniae*. Protizánětlivý IL-10 dokonce neprodukovaly vůbec. Toto zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů může indukovat zánětlivou reakci a může souviset s rupturou plátu.

Mechanismus působení chřipkových virů

Chřipkový virus může působit na cévní systém více mechanismy.

Zvyšuje expresi prozánětlivých a protrombotických cytokinů, zvyšuje se plazmatická viskozita a dochází ke zvýšenému vyplavování katecholaminů, vyvíjí se endoteliální dysfunkce. Bylo prokázáno, že chřipkový virus vede k masivní infiltraci T-lymfocytů a makrofágů do aterosklerotických plátů, k proliferaci buněk hladkého svalstva, agregaci trombocytů, vzniku fibrinových depozit a vzniku trombózy. Chřipková infekce má značný prokoagulační efekt (tab. 1).

Van Lenten se spolupracovníky [14] prokázali, že chřipková infekce snižuje protizánětlivé vlastnosti HDL-cholesterolu.

Přehled předpokládaných mechanismů, kterými může chřipková infekce ovlivňovat ateromatózní pláty:

- zvýšené pronikání makrofágů do cévní stěny
- exprese zánětlivých cytokinů z infikovaných monocytů
- ztráta protizánětlivých vlastností HDL-cholesterolu
- zvýšení prozánětlivých a prokoagulačních cytokinů
- zvýšení exprese katecholaminů

- zkřížená antigenní reakce
- dehydratace, hypotenze a hemokonzentrace
- vzestup plazmatické viskozity
- aktivace matrix metaloproteináz (MMP) kyslíkovými radikály
- zvýšení cirkulujícího TNF α (tumor necrosis factor α)
- po chřipkové infekci indukce prokoagulační aktivity
- endoteliální dysfunkce
- hypoxemie
- tachykardie.

Zánět a protrombotické změny jsou podobné těm, které nalzáme v koronárních arteriích po fatálním infarktu myokardu [15].

Očkování proti chřipce a prevence KV onemocnění

Hypotéza, že chřipka může spouštět AKS a že očkováním můžeme těmto stavům předcházet, byla vyslovena v roce 1992 [9]. Od té doby bylo prezentováno velké množství různých uspořádaných studií, které tuto hypotézu potvrzují.

Glazen et al [4] zjistili, že incidence úmrtí na KV onemocnění byly analogické incidenci úmrtí připisovaných chřipkovým onemocněním, přičemž vrcholy KV úmrtí následovaly přibližně 2 týdny za vrcholící chřipkovou aktivitou.

Naghavi et al [10] v roce 2000 publikovali zjištění, že očkování proti chřipce má protektivní efekt u vysoce rizikových nemocných se známým KV onemocněním. Očkování snížilo o 67 % ($p < 0,01$) riziko infarktu myokardu (IM) během následující chřipkové sezony. Lavallo et al [7] našli 50% snížení výskytu cévní mozkové příhody (CMP) včetně 48% redukce rizika u osob očkových proti chřipce v předchozích 5 letech.

V písemnictví je často citovaná studie FLUVAC [5], kdy autoři hodnotili možný vliv očkování proti chřipce na výskyt další ischemické příhody. Studie byla prospektivní, randomizovaná, paralelní s kontrolní skupinou. Jak po 1, tak i po 2 letech ná-

sledně po očkování autoři zjistili statisticky významný ($p < 0,002$) pokles úmrtí z kardiální příčiny a snížení vzniku nové ischemické příhody ($p < 0,009$) u očkových pacientů, ve srovnání s kontrolní (neočkovanou) skupinou ischemiků.

Nichol et al [11] během 2 chřipkových sezon sledovali kohortu 228 238 osob starších 65 roků. U osob očkových proti chřipce došlo ke statisticky významnému snížení rizika hospitalizace pro KV onemocnění o 19 %, cerebrovaskulárních onemocnění o 16–23 % a celková úmrtnost klesla o 48–50 %. Metaanalýza 20 kohortových studií zjistila, že očkování proti chřipce vedlo ke snížení celkové úmrtnosti o 68 %.

Thompson et al [13] sledovali v USA celonárodní nemocnost v souvislosti s onemocněním viry chřipky nebo RS (respiratory syncytial) virem a úmrtností na pneumonii, KV onemocnění a celkovou mortalitu v letech 1977–1999. Úmrtnost na uvedené komplikace chřipkového onemocnění se v posledních 2 desetiletích podstatně zvýšila. Nejvyšší byla na chřipku A (sérotyp H3N2), a to 3krát vyšší než na RS virózu ve všech věkových kategoriích kromě dětí mladších 1 roku. Následovala úmrtnost na chřipku B a nejmenší byla na chřipku A sérotyp H1N1. Absolutní většina – 90 % úmrtí na KV choroby bylo u osob starších 65 let.

Toto zjištění zdůrazňuje potřebu účinného očkování zvláště u starších osob.

Obecný pohled a zdravotní důsledky

Mnohočetné studie prokázaly prospěšný efekt očkování proti chřipce na snížení morbiditu, celkové a KV úmrtnosti a výskytu KV příhod. Metaanalýza velkého počtu kohortových studií prokázala, že očkování vedlo až k 68% snížení úmrtnosti.

Očkování proti chřipce je bezpečná, levná a efektivní metoda ke snížení morbiditu i mortality u rizikových pacientů s KV onemocněním. Je vel-

mi dobře tolerováno. Randomizované studie prokázaly velmi řídký výskyt komplikací, je udáván výskyt 1 závažné komplikace na 1 000 000 očkování [8].

Očkování může snížit jak přímé zdravotnické náklady, tak nepřímé náklady snížením nemocnosti a pracovní neschopnosti obyvatel. Očkování je tedy jednou z nejefektivnějších využitelných preventivních intervencí. Má nejlepší cost-benefit profil, lepší než většina preventivních kardiovaskulárních postupů (např. statiny).

Zatím je však očkování proti chřipce v prevenci KV onemocnění málo využíváno. Příčinou velmi malého počtu očkových kardiaků je nedostatek znalostí lékařů i laické veřejnosti a chybění doporučení.

Závěr

V posledních letech výrazně vzrůstá množství dokladů o tom, že chřipka může hrát kauzální roli v rozvoji aterosklerózy a jejich komplikacích, zvláště jako spouštěč akutního koronárního syndromu. Očkováním proti chřipce můžeme velmi efektivně předcházet KV příhodám u rizikových osob. Jsou však nutné další klinické i experimentální studie k upřesnění mechanismů, kterými chřipka iniciuje KV komplikace a zda určité kmeny mají větší tendenci vést ke KV komplikacím než kmeny jiné. Jasně výsledky mohou také zvýšit motivaci populace k očkování. Bude také nutné, aby na nové poznatky reagovaly odborné společnosti ve svých doporučeních (guidelines) a vzdělávacích programech.

Literatura

1. Bouwmann JJ, Visseren FL, Bosch MC et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 759–766.
2. Collins S. Excess mortality from cause other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Pub Health Rep* 1932; 47: 2159–2179.
3. Enos WF, Holme RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers

killed in action in Korea. JAMA 1971; 216: 1185–1187.

4. Glezen WP, Payne AA, Snyder DN et al. Mortality and influenza. J Infect Dis 1982; 146: 313–321.

5. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention (FLUVACS registry). Two-year follow-up in the southern hemisphere. Tex Heart Inst J 2004; 31: 28–32.

6. Kol A, Libby P. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? Amer Heart J 1999; 138: S450–S452.

7. Lavallee P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. Stroke 2002; 33: 513–518.

8. Madjid M, Aboshady I, Alwan I et al. Influenza and Cardiovascular Disease Is

There a Causa Relationship? Tex Heart Inst J 2004; 31: 4–13.

9. Madjid M, Alan I, Ali M et al. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. Exp Opin Biol Ther 2005; 5: 91–96.

10. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation 2000; 102: 3039–3045.

11. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalisations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 1322–1332.

12. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Amer Coll Cardiol 2003; 41: 15–22.

13. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Vi-

rus in the United States. JAMA 2003; 289: 179–186.

14. Van Lenten BJ, Wagner AC, Batak DP et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. Circulation 2001; 103: 2283–2288.

15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerosis lesions. Atheroscl Tromb Vascul Biol 2000; 20: 1262–1275.

doc. MUDr. Helena Němcová, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: helena.nemcova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

www.vnitrnilekarstvi.cz

Současné možnosti terapie diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky (PAD)

J. Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Autor v přehledu uvádí současné spektrum perorálních antidiabetik, možností jejich využití v klinické praxi, a to jak v monoterapii, tak kombinované léčbě.

Klíčová slova: diabetes mellitus – perorální antidiabetika – metabolická kompenzace

Current choices in the treatment of type 2 diabetes with oral antidiabetics (OAD)

Summary: The author overviews current spectrum of oral antidiabetics, options of their use in clinical practice both in monotherapy and in combinations.

Keywords: diabetes mellitus – oral antidiabetics – metabolic compensation

Diabetes mellitus (DM) 2. typu ve vyspělých zemích postihuje 4–7 % populace a svým nositelům zkracuje délku a zhoršuje kvalitu života. Vede totiž k rozvoji cévních komplikací, a to jak mikrovaskulárních, pro onemocnění cukrovkou specifických, tak makrovaskulárních, která představují cukrovkou akcelerovanou aterosklerózu. Právě morbidita a mortalita na kardiovaskulární komplikace je u diabetiků 2. typu alarmující. Podle nových dat ze studie UKPDS [12] pro individuálního diabetika 2. typu platí, že nižší hodnoty HbA1C během vývoje diabetu jsou provázány menším rizikem infarktu myokardu a nižší mortalitou způsobenou infarktem myokardu a cévními mozgovými příhodami. HbA1C je tak možné považovat za prospektivní rizikový faktor, což je klíčové pro klinickou praxi. Podle výsledků nedávno publikované studie STENO-2 [4] by ještě větší efekt v omezení inci-

dence makrovaskulárních komplikací na polovinu měla mít multifaktoriální intervence u nemocných s nově diagnostikovaným DM 2. typu spočívající v 1. léčbě hyperglykemie, 2. léčbě dyslipidemie, 3. podávání ACE inhibitorů, a to pacientům s vysokými i normálními hodnotami TK, nebo s mikroalbuminurií a 4. podávání aspirinu v nízkých dávkách.

Velká pozornost je věnována možností prevence diabetes mellitus 2. typu, ale nemenší i optimální terapii. Výzkum a vývoj farmaceutického průmyslu přináší stále nové léky, umožňující s větším, nebo menším, efektem zkompenzovat diabetes mellitus, a zlepšit tak prognózu nemocného ve smyslu prevence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Přesto nemůžeme přehlédnout na druhé straně negativní trend nižšího procenta nemocných, splňujících stále přísnější kritéria

výborné metabolické kompenzace (tab. 1), která činí proces léčby diabetika 2. typu stále méně snadným. Podílí se na tom nepříznivá dynamika onemocnění s trvalým poklesem masy β -buněk [2], na druhé straně i malá afinita nemocných k základním léčebným opatřením, především k dietě a pohybové aktivitě. Bylo nalezeno několik faktorů u DM 2. typu, které souvisejí s nízkou úrovní compliance [3,8], například věk, doba trvání diabetu, nízká socioekonomická úroveň, přítomnost komplikací, polymedikace a dávkování antidiabetik vícekrát denně.

Diabetes mellitus 2. typu představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s velmi různě vyjádřenou poruchou sekrece inzulínu – inzulinodeficiencie (ID) a poruchou citlivosti na inzulín – inzulinorezistence (IR). Každá z uvedených poruch vzájemně sekundárně zhoršuje i druhou poruchu. Přes tuto skutečnost v po-

Tab. 1. Kritéria kompenzace DM dle standard péče ČDS 2004.

	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
• glykemie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	> 7,0
• glykemie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	> 9,0
• HbA1C (%)			
– DCCT	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
– IFCC	< 4,5	4,5–6,0	> 6,0

DCCT – metodika stanovení HbA1C v ČR do prosince roku 2003;

IFCC – metodika stanovení HbA1C v ČR od ledna roku 2004

Tab. 2. Přehled perorálních antidiabetik.**sekretagoga inzulínu:**

- sulfonylureová sekretagoga: glibenklamid (Maninil, Glucobene)
gliklazid (Diaprel, Diaprel MR)
glipizid (Minidiab, Antidiab)
gliquidon (Glurenorm)
glimepirid (Amaryl)
- nesulfonylureová sekretagoga: repaglinid (Novonorm)
(glinidy) nateglinid (Starlix)

léky ovlivňující IR:

- biguanidy: metformin (Glucophage, Metformin, Siofor)
- thiazolidinediony: rosiglitazon (Avandia)
(glitazony) pioglitazon (Actos)

léky ovlivňující vstřebávání sacharidů ze střeva (inhibitory α -glukosidáz):

akarbóza (Glucobay)
miglitol

kombinované preparáty: (fixní kombinace)

glibenklamid + metformin (Glibomet, Glucovance)
Avandia + metformin (Avandamet)

antiobezitika:

- s centrálním účinkem: sibutramin (Meridia)
- inhibitory střevních lipáz: orlistat (Xenical)

slední době sílí názory, že inzulínová rezistence významněji generuje inzulínodeficienci, a to nejen glukotoxicitou, ale významně i lipotoxicitou s následnou apoptózou β -buněk. Redukce masy β -buněk [2] je zřejmě přítomna u časných stadií diabetes mellitus, již při porušené glukózové toleranci. Na základě této skutečnosti je potřebná agresivní léčba hyperglykemie tak, aby se předcházelo progresivnímu selhání sekrece inzulínu. Inzulínová rezistence se podílí na hyperglykemii jednak cestou ja-

terní nadprodukce glukózy, a jednak cestou snížené utilizace glukózy svalovou a tukovou tkání. Perorální antidiabetika mohou upravovat sekreci inzulínu (množství inzulínu i dynamiku sekrece), ale také snižovat jaterní produkci glukózy, či zvyšovat utilizaci glukózy ve svalové a tukové tkání. Dosud žádné PAD nedokáže vyléčit diabetes mellitus, neumí znormalizovat současně i ID i IR a nejsou zatím ani důkazy, že podávání PAD dokáže zastavit přirozenou historii nemoci.

S nárůstem spektra PAD narůstá i význam schopnosti umět vybrat na základě klinických projevů a laboratorních výsledků ten nejvhodnější lék pro konkrétního nemocného a uvědomit si výhody, ale i úskalí a limitace léčby jednotlivými PAD [6,9,11]. Léčba PAD je indikovaná u diabetiků 2. typu, kde nefarmakologická opatření (edukace, dieta, pohybová aktivita) nedovedou zajistit uspokojivou kompenzaci cukrovky. Kromě HbA1C > 6 % opakovaně přihlížíme při indikaci PAD i k hodnotám lačné a také postprandiální glykemie. Přehled PAD uvádí tab. 2.

Mezi léky ovlivňující sekreci inzulínu (sekretagoga inzulínu) jsou k dispozici ke klinickému použití jednak preparáty sulfonylurey a jednak glinidy.

Sulfonylureová (SU) PAD snižují hodnoty glykemie účinkem na sulfonylureové receptory β -buněk pankreatu tak, že následně dochází ke změnám vedoucím ke zvýšení intracelulární kalcemie v β -buňkách, která má za následek přiblížení sekrečních granúl k povrchu β -buňky a uvolnění v nich uloženého, tedy již performovaného inzulínu do oběhu. Z toho vyplývá, že nedochází k tvorbě inzulínu de novo. Tato léčba nemůže být účinná u diabetika 1. typu, u kterého jsou autoimunitním procesem β -buňky zdestruovány. Selhává ale i u diabetika 2. typu, který je velmi špatně kompenzován, protože při déletrvajícím hyperglykémii chybí inzulín v sekrečních granulích – tak lze vysvětlit tzv. primární selhání SU-PAD. Sekundární selhání SU-PAD bývá vysvětlováno prohlubujícím se ID v průběhu přirozené historie onemocnění. Protože dávka SU-PAD ovlivňuje počet SU-receptorů na povrchu β -buněk tzv. down regulace (rostoucí dávka snižuje počet receptorů), může se při vysoké dávce léku z této skupiny účinek paradoxně snižovat. V sulfonylureové skupině PAD můžeme volit z 5 různých molekul (glibenklamid, glipizid, gliklazid, gli-

quidon a glimepirid), zastoupených různými preparáty, které se liší délkou účinku, rychlostí nástupu účinku, silou hypoglykemizujícího účinku, metabolizací a eliminací, rizikem hypoglykemie, ale třeba i vazbou na SU-receptory v jiných buňkách (myokardu, cévní stěny). Tyto všechny faktory mohou volbu SU preparátu u jednotlivého nemocného determinovat. Účinek SU-PAD na IR je sekundární. Jedná se o léky první volby pro nemocné, kde převažuje inzulinodeficiencie, tedy je zachovalá sekrece, ale tato je nedostačující. Laboratorně je takový nemocný charakterizován C-peptidem, který je nalačno normální, případně i zvýšený, ale postprandiálně se již náležitě (fyziologicky 3- až 4násobek lačné hodnoty) nezvyšuje. S trváním diabetes mellitus může později klesat i hladina C-peptidu nalačno. Odborníci se shodují, že také opakovaně glykemie nalačno nad 8,7 mmol/l při dodržování dietních a režimových opatření je obrazem inzulinové deficiencie. Klinicky se typicky jedná o normostenika, ale nelze vyloučit ani nemocného s nadváhou, či obezitou, při déletrvající poruše s dlouhodobou hyperglykemií, která se nenormalizuje ani ve stavu nalačno, většinou u takového nemocného dochází ke ztrátě hmotnosti a dalším projevům diabetického syndromu (polyurie, polydypsie, únava atd.). SU-PAD podáváme v jedné, ev. dvou dávkách denně, optimálně 15–30 minut před jídlem. Důvodem k rozdělení dávky jsou nejčastěji pocity hladu, ev. skutečné hypoglykemie v době maximálního účinku léku. Žádoucím očekávaným efektem SU-PAD je pokles lačné glykemie průměrně o 2–3 mmol/l, postprandiální glykemie v průměru o 3–5 mmol/l a HbA1C o 1–2 % [10]. Nežádoucí může být vzestup hmotnosti, riziko hypoglykemie a možné interakce s některými léky.

Glibenklamid je nejstarším a z pohledu hypoglykemizující síly nejpotentnějším preparátem 2. generace

SU-PAD. Má nejdelší poločas vylučování, takže nejvýznamněji ovlivňuje i inzulinemii nalačno. Má největší riziko hypoglykemie. U nás se nejčastěji používá pod názvem Maninil (5 až 10 mg) a jeho mikronizovaná forma pod názvem Glucobene (3,5–7 mg).

Gliklazid je střednědobě působící preparát, převážně je vylučován žlučí a ledvinami. Je velmi dobře tolerován, má menší riziko hypoglykemie. Navíc má i jistý antiagregační účinek. Diaprel se používá nejčastěji v dávce 80–160 mg (výjimečně 240 mg). K dispozici je i preparát Diaprel MR s řízeným uvolňováním účinné látky pro podávání 1krát denně v dávce 30–60 mg. K tomuto léku jsou k dispozici výsledky studie GUIDE, kde je porovnáván s glimepiridem.

Glipizid je střednědobě působící preparát, má ale rychlejší nástup účinku s maximem za 2–3 hod po podání – je tedy optimální u nemocných, u kterých je hlavním problémem významný vzestup glykemie postprandiálně. Pod názvem Minidiab se podává v dávce 5–10 mg denně.

Gliquidon je preparát s dlouhým poločasem vylučování při silné vazbě na bílkoviny plazmy. Pevně je eliminován žlučí, což umožňuje jeho využití i u nemocných s porušenou funkcí ledvin. Pod názvem Glurenorm je používán nejčastěji v dávce 30–90 mg za den.

Glimepirid je nejnovější derivát SU-PAD. Má hypoglykemizující účinek srovnatelný s nejpotentnějším glibenklamidem, ale působí fyziologičtěji – méně ovlivňuje lačnou inzulinemii. Proto má také menší riziko hypoglykemie. K dispozici jsou studie s menším nárůstem hmotnosti ve srovnání s některými ostatními SU-PAD. Také u tohoto preparátu je uváděn antiagregační účinek. Amaryl se podává nejčastěji v jedné dávce denně 1–6 mg, eliminace převážně žlučí umožňuje použití do určitého stupně ledvinové nedostatečnosti.

Glinidy představují tzv. nesulfonyleurová sekretagoga inzulinu. Působí

stejným mechanismem jako SU-PAD, ale mají jiná vazebná místa, rychlý nástup účinku, což je dáno rychlým vstřebáváním z trávicího traktu. Ovlivňují hlavně první fázi sekrece inzulinu, což bývá nejčasnější porucha v rámci inzulinové deficiencie. Zapadají tak do fyziologického konceptu terapie, kde by se nabízely jako nejvhodnější léky při prvních projevech inzulinové deficiencie. Nejvíce tedy zlepšují postprandiální hyperglykemie (proto bývají označovány jako regulátory prandiální sekrece) u nemocných s normální lačnou glykemií, ale lze je použít i při zvýšené glykemie nalačno. Průměrné snížení HbA1C je 1–2 %. I u těchto léků existuje riziko hypoglykemie, výhodou je, že s vynecháním jídla lze vynechat dávku léku. Maximální předností zejména při snaze o redukcii hmotnosti je flexibilita dietního režimu – 2–4 dávky jídla současně znamenají 2–4 dávky léku. Podávají se preprandiálně, repaglinid (Novonorm) v dávce 0,5–2 mg před hlavním jídlem a nateglinid (Starlix) v dávce 30–60 mg před hlavním jídlem.

Do skupiny léků ovlivňujících inzulinovou rezistenci patří metformin a thiazolidinediony (také glitazony). Lékem první volby jsou tedy pro pacienty s převahou IR. Tyto poznáme laboratorně podle zvýšeného C-peptidu (nalačno i postprandiálně) a nepřímo podle laboratorních výsledků, typických pro další projevy metabolického syndromu – dyslipidemie, hyperurikemie, hyperkoagulační stav (PAI-1) apod. V klinice se opíráme o anamnézu přítomnosti obezity, dyslipidemie, hypertenze apod. I neobézní může být inzulinorezistentní. Pro metformin existuje ze studie UKPDS průkaz redukce kardiovaskulárních komplikací pro podskupinu nemocných s diabetes mellitus 2. typu s nadváhou a obezitou. Na výsledky studií, které mají prokázat případnou redukcii kardiovaskulárního rizika u glitazonů, se čeká (Proactiv, Record).

Metformin je jediným doporučovaným lékem ze skupiny biguanidů, protože má nejmenší riziko laktátové acidózy. Účinek je extrapancreatický, dosud není detailněji rozkryt. Citlivost na inzulin je výrazněji zlepšována v hepatocytech, projevuje se potlačením glukoneogeneze, než ve svalových a tukových buňkách, kde účinek na utilizaci glukózy je menší. Na snížení hyperglykemie se podílí i zpomalené vyprazdňování žaludku a vstřebávání glukózy ve střevě. Metformin snižuje glykémii nalačno v průměru o 2,5–3,5 mmol/l a HbA1C v průměru o 1–2 %. Zlepšením IR vede k poklesu hyperinzulinemie. Kromě snížení glykemie se upravuje i dyslipidemie a poruchy fibrinolýzy. Na rozdíl od SU-PAD je při metforminu možná redukce hmotnosti. Nevýhodou mohou být dyspeptické potíže, zejména průjem, jejichž výskyt lze snížit podáváním menších dávek a postupnou titrací do tolerované dávky. Rizikem je laktátová acidóza, tomuto riziku lze předcházet důsledným dodržováním kontraindikací. Mezi ně patří zejména oběhové selhávání, respirační insuficience, jaterní a ledvinová nedostatečnost (z obav z ledvinové nedostatečnosti jsme obezřetní v podávání metforminu při plánovaných kontrastních RTG-vyšetřeních), alkoholismus a metabolická acidóza. Vylučování metforminu ledvinami snižuje cimetidin, naopak jeho vstřebávání v tenkém střevě snižuje současné podávání vlákniny ve vysokých dávkách. Preparáty Glucophage, Metformin, Siofor a další podáváme nejčastěji ve 2 dávkách denně v celkové dávce 500–2000 mg, méně často až 3000 mg. U metforminu totiž s rostoucí dávkou roste i účinnost.

Thiazolidinediony (TZD) jsou nejnovější v klinické praxi užívanou skupinou perorálních antidiabetik, jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy, ale méně také v jaterní tkáni s účinkem na potlačení glukoneogeneze. Pů-

sobí na nukleární receptory PPAR- γ , kde způsobují expresi genů kódujících procesy pozitivně ovlivňující citlivost na inzulin, proto jsou také nazývány „inzulinové senzitizerý“. Tyto léky, představované u nás preparátem Avandia, používaným v dávce 4–8 mg, nejsou v Evropě určeny pro monoterapii, ale pro kombinovanou terapii s metforminem, nebo sekretagogy inzulinu. Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho, 4–6 týdnů, proto není možné považovat za jejich selhání nedostatečný efekt v kratším čase, ale je nutné vyčkat. Za nevýhodu lze považovat možnou retenci tekutin se vznikem otoků a hemodiluci s poklesem hemoglobinu a hematokritu. Kontraindikací použití glitazonů jsou edémové stavy a závažnější jaterní postižení. Velká pozornost je věnována možnosti použití TZD u nemocných s chronickým srdečním selháním, u kterých je lze s opatrností použít u třídy I–II dle NYHA [5], ale opatrnosti je třeba i u nemocných, kteří nemají známky chronického srdečního selhání, ale u kterých je prokázána snížená ejekční frakce LK. Opatrnost spočívá v podání malé dávky za monitorace klinických příznaků retence tekutin. U TZD se velmi pozitivně projevuje zlepšená citlivost na inzulin, a tím pokles hyperinzulinemie i na ostatní klinické projevy a laboratorní ukazatele inzulinorezistence (krevní tlak, dyslipidemie, koagulační parametry apod).

Léky ovlivňující vstřebávání sacharidů v tenkém střevě – **inhibitory α -glukosidáz** – jsou poslední skupinou perorálních antidiabetik. Jediným představitelem na našem trhu je akarbóza (preparát Glucobay). Z mechanismu účinku – inhibice střevních enzymů, které štěpí disacharidy a oligosacharidy a ovlivňují tak – zpomalují rychlost vstřebávání sacharidů po jídle, vyplývá jejich vliv na postprandiální glykémii. Vhodné jsou pro monoterapii i kombinovanou léčbu. Akarbóza snižuje postprandiální glykémii v průměru o 1,5 až

2 mmol/l, výjimečně více, HbA1C se snižuje o 0,5–2 %. Akarbóza se podává v dávce 50–100 mg 3krát denně preprandiálně, při vynechání jídla se vynechává i dávka. Nevýhodou jsou průvodní dyspeptické obtíže, nadýmání, průjem při zvýšeném příjmu sacharidů (nedodržování diety). Souvisí to se skutečností, že pokud se sacharidy nevstřebají v průběhu průchodu tenkým střevem, postoupí do tlustého střeva, kde převládá kvasné procesy. Obtíže vymizí při zlepšení – dodržování diety, což je považováno za výchovný účinek léčby. Terapie je kontraindikována při onemocnění trávicího traktu.

Také **antiobezitika** mohou významně přispět ke zlepšení kompenzace diabetu a mají velký význam v prevenci diabetu (studie Xendos). Nelze je však považovat za PAD v užším slova smyslu, i když zejména léky ovlivňující vstřebávání tuků významně zlepšují inzulinorezistenci. Jinak je profit (zlepšení kompenzace DM, zlepšení lipidogramu, snížení kardiovaskulárního rizika, prodloužení života) dán dosažením 5–10% redukce hmotnosti.

Kromě monoterapie je možná a časem k dosažení cílových hodnot kompenzace i nutná kombinovaná terapie PAD.

Navíc jsou přinášeny důkazy, že redukce masy β -buněk je přítomna u časných stadií diabetes mellitus, tedy už při porušené glukózové toleranci, což naznačuje potřebu agresivní terapie hyperglykemie, aby se předcházelo progresivnímu selhání sekrece inzulinu. Z medicíny založené na důkazech víme, že kombinovaná terapie PAD dokáže snížit HbA1C ještě asi o 1 % více oproti monoterapii. Při přidání glitazonů (rosiglitazon) k metforminu se snižuje HbA1C ještě o něco více, až o 1–1,2 % [10].

Ke kombinované terapii jsme nuceni při neúspěchu o dosažení výborné, ev. uspokojivé kompenzace diabetu monoterapií, kromě toho můžeme kombinovanou terapii volit od

počátku, což má hned dvě výhody. Tou první výhodou je, že se léky z různých skupin ve svém účinku doplňují, a takto postavená terapie představuje komplexnější nápravu přítomných poruch. Tou druhou výhodou je potentnější hypoglykemizující účinek, což umožňuje použít nižší dávky obou léků, a tím nemocnému zajistit nižší riziko vedlejších příznaků i sekundárního selhání léčby, které vysoké dávky léků v monoterapii (zejména SU) přinášejí. Navíc jsou k dispozici i kombinované preparáty, kde jsou v jedné tabletě obsaženy dva vhodně se doplňující léky. To má i výhodu lepší kompliance v užívání terapie, což bylo medicínou založenou na důkazech prokázáno.

Z kombinovaných preparátů je v současnosti k dispozici Glibomet a Glucovance (oba kombinace glibenklamid a metformin v poměru 2,5 mg/400 mg) a Avandamet (kombinace avandia a metformin v poměru 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg a 4 mg/500 mg). Glibomet a Glucovance představují fixní poměr obou léků, v případě Avandamet máme možnost poměr obou léků měnit, protože je k dispozici ve více variantách dávek.

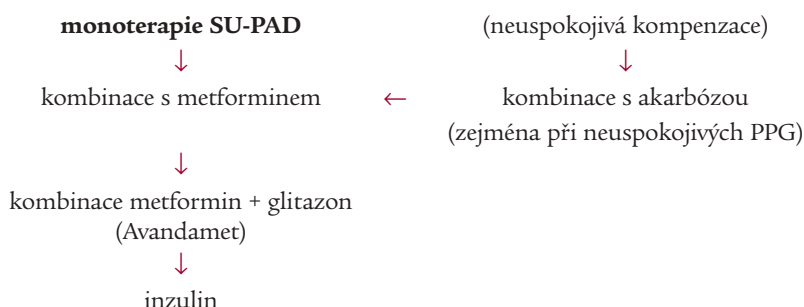
Vzhledem k výsledkům studie UKPDS zahajujeme léčbu obézního diabetika metforminem, zatímco je zvykem u pacienta s normální hmotností začínat terapií sekretagogy inzulínu. Neznamená to ovšem, že by normostenik nemohl být inzulínorezistentní, a proto, pokud jsou přítomny klinické či laboratorní projevy inzulínorezistence, je namístě i u takového nemocného terapii zahájit metforminem.

Možnosti dalšího postupu kombinace PAD ukazují tab. 3 a 4 [7].

Literatura

1. Alberti KGMM. Treating type 2 diabetes-today's targets, tomorrow's goals. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3(Suppl 1): 11-19.

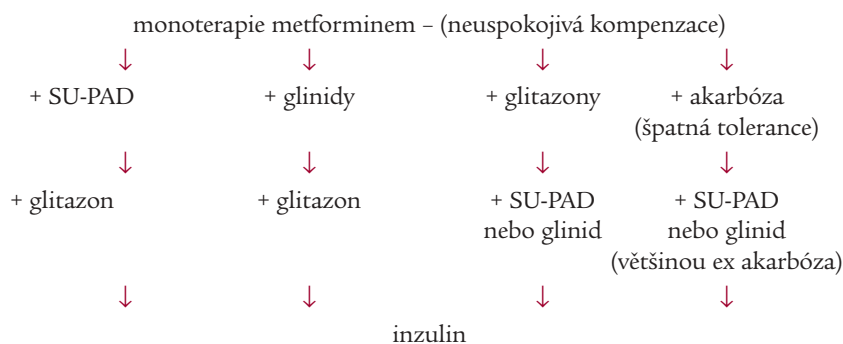
Tab. 3. Možnosti terapeutického postupu, pokud je 1. lékem volby SU-PAD či glinidy.



Vysvětlivky: Šipka ukazuje postup při neúspěchu předchozí terapie.

Monoterapie glinidy (neuspokojivá kompenzace): postup je možný zcela identicky jako v případě monoterapie SU-PAD

Tab. 4. Možnosti terapeutického postupu, pokud je lékem 1. volby metformin



2. Butier AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. Mechanism of reduction of betacell. *Diabetes* 2003; 52: 102-110.

3. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Compliance of therapy. *Diabet Med* 2002; 19: 279-284.

4. Geade P et al. STENO-2. *A Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

5. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Consensus Statement from the American Heart Association a American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-2948.

6. Olšovský J. Jak používat perorální antidiabetika - algoritmy výběru. *Farmakoterapie* 2005; 1: 81-85.

7. Olšovský J. Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií, *Farmakoterapie* 2005; 1: 86-89.

8. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-1517.

9. Perušičová J. Léčba perorálními antidiabetiky. *Postgrad Med* 2003; 5: 726-729.

10. Perušičová J. Desatera léčby perorálními antidiabetiky. Praha: Triton 2004.

11. Rybka J. Současnost a budoucnost perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu. *Vnitř Lék* 2001; 47: 285-290.

12. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI et al. UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207.

MUDr. Jindřich Olšovský

www.fnusa.cz

e-mail: jindrich.oslovsky@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2005

Přijato k tisknutí: 6. 5. 2005

Kardiorenální syndrom u nemocných se srdečním selháním

L. Pluháček, J. Špác

II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Znalosti o důležitosti hodnocení ledvinných funkcí pro kardiovaskulární onemocnění v posledních letech nabývají na významu. V důsledku zlepšené péče o akutní formy ischemické choroby srdeční (ICHS) se objevuje více nemocných se závažnou formou srdečního selhávání, které je mnohem častěji doprovázeno zhoršením funkce ledvin. Vzájemná souhra vazodilatačních a vazokonstričních mechanismů určuje a podmiňuje vznik tzv. kardiorenálního syndromu – snížení ledvinných funkcí u nemocných se srdečním selháním. Dosavadní léčba tohoto stavu je neuspokojivá, a proto jsou zkoušeny nové léčebné metody s použitím kalciových senzitizerů a rekombinantního BNP s cílem zlepšit příznaky a prognózu nemocných s kardiorenálním syndromem.

Klíčová slova: ischemická choroba srdeční – kardiorenální syndrom – funkce ledvin

Cardiorenal syndrome in patients with cardiac failure

Summary: The value of knowledge of the renal function evaluation importance for cardiovascular diseases raises in last years. Thanks to the improved care of acute forms of coronary artery disease (CAD) the incidence of the severe form of cardiac failure increases and is much more often associated with renal functions impairment. The mutual coordination of vasodilation and vasoconstriction mechanisms determines and conditions the origin of so-called cardiorenal syndrome – renal functions impairment in patients with cardiac failure. The existing treatment of this condition is not satisfactory and thus new therapeutic methods with calcium sensitizer and recombinant BNP are tested aimed to improve signs and prognosis of patients with cardiorenal syndrome.

Keywords: coronary artery disease – cardiorenal syndrome – renal functions

Úvod

Znalosti o důležitosti hodnocení ledvinných funkcí pro kardiovaskulární onemocnění v posledních letech nabývají na významu. V důsledku zlepšené péče o akutní formy ischemické choroby srdeční (ICHS) se objevuje více nemocných se závažnou formou srdečního selhávání, které je mnohem častěji doprovázeno zhoršením funkce ledvin. Snížené ledvinné funkce jsou častou a postupně se zhoršující komplikací srdečního selhávání s klinickým průběhem, který typicky kolísá podle stavu nemocného a podle používané léčby a někdy se označují také jako „kardiorenální syndrom“. Četnost výskytu poškození ledvin je v přímém vztahu se zvyšující se třídou NYHA [1]. Řadu let je také známo, že u nemocných se srdečním selháním existuje lineární

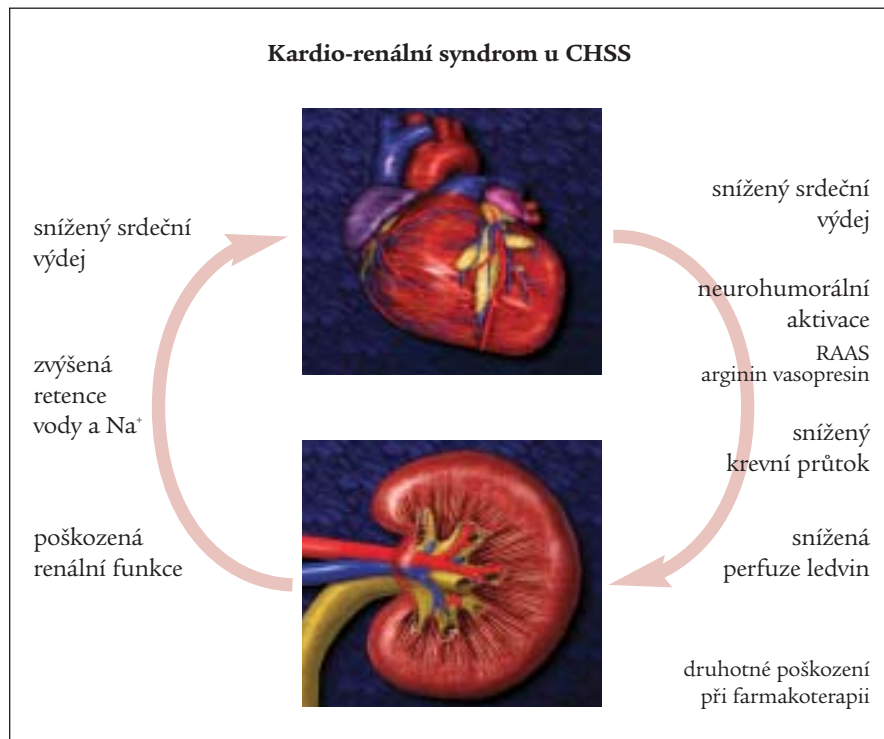
vztah mezi snížením ledvinných funkcí a nepříznivou prognózou nemocných [2]. Patofyziologie tohoto stavu není zcela jasná a není shody v používání léčby tohoto stavu. Příčiny vedoucí k porušené ledvinné funkci jsou mnohočetné, vycházející jak z patofyziologie chronického srdečního selhávání (CHSS), tak i z farmakologických léčebných zásahů. V populaci je i vyšší je i výskyt diabetu, hypertenze, u kterých se plynule zvyšuje riziko kardio-nefro-vaskulární od mírného až k nejtěžšímu v závislosti na stupni poškození ledvinné funkce [3].

Charakteristika a prognóza nemocných s kardiorenálním syndromem

U ambulantních nemocných s chronickým srdečním selháváním je přítomnost snížené ledvinné funkce

považována za jeden z nejsilnějších rizikových faktorů mortality. Riziko je stává zřetelné u hodnot kreatininu větší než 115 $\mu\text{mol/l}$ s odhadem kreatininové clearance mezi 60 až 70 ml/min. Snížené ledvinné funkce jsou přinejmenším stejně závažným rizikovým faktorem jako ejekční frakce nebo NYHA klasifikace. I když snížené ledvinné funkce předpovídají celkovou mortalitu, jsou nejpřesnější v předpovědi úmrtí pro progresi srdečního selhávání.

U hospitalizovaných nemocných pro srdeční selhání je pro stanovení prognózy nemocných více důležité zhoršení ledvinných funkcí během léčby než výchozí hodnota ledvinných funkcí. Jakýkoliv vzestup kreatininu během léčby je spojen s nepříznivou prognózou, delší hospitalizací a častějším opakovaným přijetím. Jako



Obr. 1. Patofyziologický vztah mezi CHSS a poškozením ledvinné funkce.

Tab. 1. Vaziokonstrikční a vazodilatační systémy.

Hlavní vazokonstrikční systémy

- RAAS
- vyšší hladiny katecholaminů
- arginin-vasopresin
- endothelin

Hlavní vazodilatační systémy

- prostaglandiny
- nízké hladiny katecholaminů
- natriuretický peptid
- EDRF

prahová hodnota vzestupu kreatininu je považováno zvýšení o 25 $\mu\text{mol/l}$. Tento vzestup se vyskytuje asi u 25 až 45 % nemocných léčených pro srdeční selhávání v průběhu prvních 7 dnů a tito nemocní častěji vyžadují pobyt na JIP nebo použití i.v. inotropik nebo i.v. vazodilatační léčby. Morbidita i mortalita těchto nemocných je podstatně vyšší a lékaři jsou často frustrováni neúspěšností svých postupů při zlepšení osud těchto nemocných, zvláště při snaze co nejvíce razantní léčbou urychlit léčbu a zkrátit pobyt v nemocnici. Zvýšení kreatininu o více než 26 $\mu\text{mol/l}$ mělo senzitivitu 65 % a specificitu 81 % v předpovědi nemocniční mortality. Pobyt ve zdravotnickém zařízení je o 2,3 dny delší v následujících 6 mě-

sících a zvyšuje riziko úmrtí o 67 % a o 33 % se zvyšuje pravděpodobnost další hospitalizace [5,6].

Takto postižení nemocní jsou většinou starší, mají častěji diabetes mellitus (DM) a hypertenzi, ale výskyt systolické dysfunkce není u těchto nemocných častější – 37 % až 55 % těchto nemocných má ejekční frakci větší než 40 %. Výskyt tohoto stavu není spojen ani s nižšími hodnotami krevního tlaku – 39 % nemocných má TKs > 160 mm Hg [5,6].

Patofyziologie

V průběhu srdečního selhání dochází k významným změnám na renálních funkcích a může dojít i ke vzniku akutního selhání ledvin. Hlavními prvky ovlivňujícími renální funkce

jsou srdeční výdej, renální perfuzní tlak a stav volemie. U srdečního selhání je jedním z hlavních problémů snížená perfuze ledvin v důsledku sníženého minutového výdeje a kompenzační redistribuce krevního toku. Hypoperfuze ledvin ovlivňuje prostřednictvím řady mediátorů nepříznivě intrarenální hemodynamiku (obr. 1).

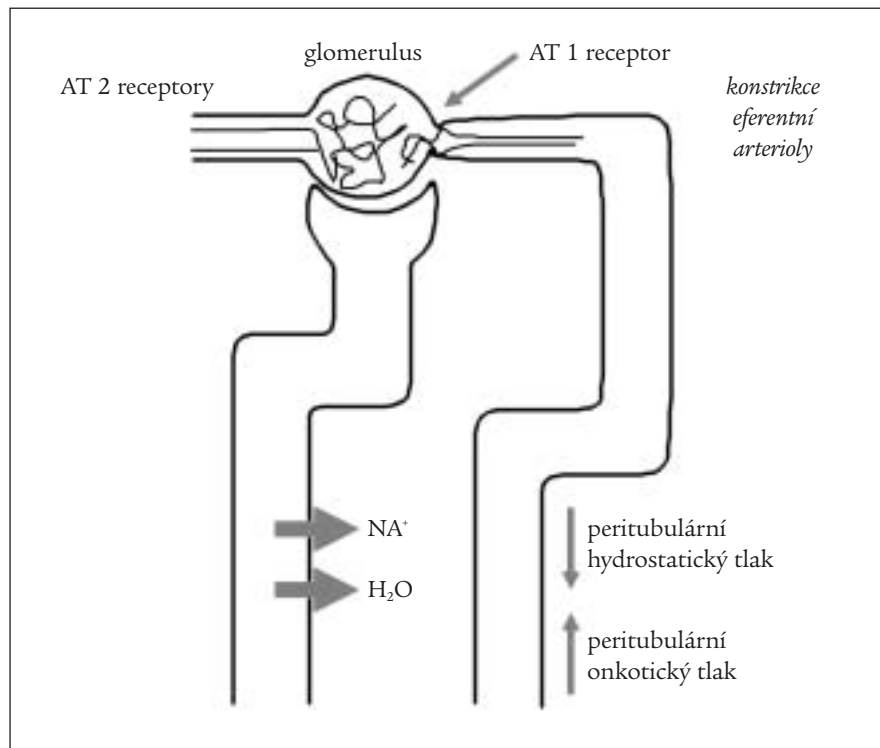
Hlavními faktory určujícími stav ledvinných funkcí u nemocných s chronickým srdečním selháním je vzájemná souhra vazokonstrikčních a vazodilatačních látek (tab. 1). Aktivita vazokonstrikčních látek je primárně stimulována sníženým účinným arteriálním krevním průtokem ledvinou a vede k aktivaci biochemické kaskády neurohumorální odpovědi hlavně zahrnující renin – angiotenzin – aldosteron (RAAS) a sympatoadrenální systém (SAS), jehož mechanismus byl opakovaně popsán v literatuře [4].

Kromě RAAS a SAS se v patofyziologii těchto procesů podílí také uvolňování arginin-vasopresinu, prostaglandinů, endothelinu a atrialního natriuretického peptidu. Působením těchto vazokonstrikčních systémů dochází ke zvýšení reabsorpce sodíku a vody v proximálním, distálním tubulu a ve sběrných kanálcích, působí vyšší vazokonstrikci efferentní arterioly glomerulu než afferentní (obr. 2).

Retence tekutin je také vyvolávána a podporována vyšší hladinou vazopresinu. Arginin-vasopresin je tvořen v hypotalamu neurosekretorickými buňkami. Vasopresin působí přes receptory V_{1A} , V_{1B} v buňkách hladkého svalstva a v myokardu přes receptory V_2 a vyvolává reabsorpci vody ve sběrných kanálcích ledviny. Sekrece vazopresinu je za normálních podmínek stimulována vyšší osmolaritou krve, ale u srdečního selhání je však vazopresin zvýšeně uvolňován prostřednictvím řady jiných mechanismů, jako je podráždění baroreceptorů v srdečních komorách přes vagovú

aferentní vlákna a mozkový kmen. Vazopresin kromě vazokonstrikce zvyšuje účinek noradrenalinu a angiotenzinu II; jeho hlavní úlohou je zadržování vody. Zvyšuje se také hladina endotelinu. Také aktivace adenosinových receptorů vede k vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu.

Vazodilatační mechanismy jsou u srdečního selhání rovněž aktivovány, avšak jejich celkové působení je oslabeno vazokonstrikcí a také nižší reaktivitou cévní stěny, která má sníženou poddajnost díky zvýšenému obsahu sodíku a vody. Navíc je snížena hustota receptorů pro vazodilatační působky. Z vazodilatačních substancí jsou to hlavně prostaglandiny, které mají vazodilatační účinky hlavně na vas afferens, a tak zvyšují průtok glomerulárním cévním řečištěm. Prostaglandiny (E_2 , I_2), které se zvýšeně uvolňují při hypoperfuzi ledvin spolu s A II, mají jako hlavní úlohu dilataci vas afferens, čímž zvyšují průtok glomerulárním cévním řečištěm. Renoprotektivní vazodilatační účinek mají také nízké dávky dobutaminu a dopaminu. Dopamin stimuluje receptory D_1 a D_2 (dopaminergní) lokalizované postsynapticky v cévách renálních, mezenterických, koronárních a mozkových. Aktivace D_1 receptorů zvyšuje prokrvení ledvin, aktivace D_2 receptorů brání dalšímu vyplavování katecholaminů do synaptické štěrbině. Skupinu natriuretických peptidů představuje ANP (natriuretický peptid), BNP (brain natriuretický peptid) a CNP (C peptid natriuretického peptidu). Při zvýšení tlaku v pravé síni při hypervolemii je secernován ze srdečních síní ANP, v komorách BNP a v cévách CNP. Jeho účinky spočívají v uvolnění vazokonstrikce cév, ve zvýšeném vylučování sodíku ledvinami, v inhibici sekrece reninu a aldosteronu a ve snížení produkce vazopresinu. Z prognostického hlediska má v praxi hlavní význam tzv. (BNP) secernovaný v komorách. Lze jej snadno syntetizovat v laboratorních podmínkách



Obr. 2. Schéma intrarenální hemodynamiky ledvin u CHSS.

a je možné jej využívat i terapeuticky. Neporušený endotel produkuje vazodilatační endotel-dependentní relaxační faktor (EDRF), který je identický s nitráty.

Intrarenální hemodynamiku významně ovlivňují také některá farmaka používaná jak v léčbě srdečního selhání (hlavně léky blokující renin-angiotenzinový systém a diuretika), ale i jiné léky, jako nesteroidní antirevmatika, které ovlivňují syntézu PGE a nepříznivě působí na renální průtok a mohou vést ke zhoršení stavu nemocného se srdečním selháním pro zvýšení dotížení (afterloadu) poklesem vazodilatačního vlivu PGE.

U nemocných s těžkou formou srdečního selhání je perfuze ledvin udržována paradoxně RAAS systémem. Látky používané k blokádě RAAS mohou vést ke zhoršení ledvinných funkcí, hlavně v důsledku blokády účinku angiotenzinu II na AT_1 receptor eferentní arterioly glomerulu, která se udržováním přiměřeného tlaku v glomerulu podílí na vytvoře-

ní dostatečného tlaku pro glomerulární filtraci.

Léčba nemocných s kardiorenálním syndromem

Údaje a znalosti o účinnosti a bezpečnosti léčby srdečního selhání u nemocných s poškozenou funkcí ledvin z klinických studií jsou nedostatečné, protože tyto nemocní byli z velké většiny klinických studií u srdečního selhávání vyřazováni a v léčbě se často postupuje dle empirie a zkušenosti jednotlivých lékařů [5].

ACE inhibitory jsou hlavním pilířem léčby u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory a také zpomalují zhoršování renálních funkcí u diabetické nefropatie a ostatních forem chronických poškození ledvin. Léčba inhibitory ACE může zhoršovat přechodně ledvinné funkce se zvýšením hladin kreatininu a snížením glomerulární filtrace a vést ke zvláštní formě akutního selhání ledvin – funkčnímu selhání ledvin. Tento stav se nejčastěji objevuje po zaháje-

ní léčby ACE inhibitory, ale může se objevit i po řadě let trvání léčby u nemocných, kde zachování filtračního tlaku glomerulu je závislé na účinku angiotenzinu II. Příčinou tohoto stavu je větší dilatace eferentní arterioly než aferentní arterioly glomerulu a výsledným poklesem glomerulárního tlaku a snížení průtoku krve glomerulem. Použití ACE inhibitorů je u nemocných s kardiorenálním syndromem spojeno se zvýšením hodnot kreatininu a řada lékařů přerušuje léčbu těmito přípravky pro obavu ze zhoršení ledvinných funkcí. Vzestup kreatininu po zahájení léčby ACE inhibitory se ale objevuje u podskupiny nemocných, kteří mají největší prospěch z léčby inhibitory renin-angiotenzinového systému a naopak nutnost vysazení ACE inhibitorů je typická pro nemocné s velmi vysokou mortalitou (57 % během 5 let). Léčba AT II antagonisty vede k podobným účinkům na intrarenální hemodynamiku jako podávání ACE inhibitorů [6]. Zahájení léčby ACE inhibitory by mělo být u těchto nemocných velmi opatrné s postupným vzestupem dávky s použitím krátkodobě působícího ACE inhibitoru za laboratorní monitorace hladin draslíku a dusíkatých látek.

Naše poznatky o použití diuretik u kardiorenálního syndromu jsou částečně rozporné, protože diuretika jsou v léčbě těchto nemocných naprosto nepostradatelná. Úspěch léčby u těchto nemocných spočívá ve správné taktice podávání diuretik a ve volbě přiměřeně účinné dávky. Podávání dávek, které jsou pro nemocného nízké, vede ke zhoršení účinnosti léků ovlivňujících prognózu nemocných (ACE inhibitorů a beta-blokátorů), naopak podávání nepřiměřeně vysokých dávek vede ke vzniku drastického snížení objemu a hypotenzi se vznikem diluční hypotremie, s retencí tekutiny v malém oběhu, ale dehydratací systémem. Obecně je lepší, když je nemocný s kardiorenálním syndromem

udržován mírně „převodněný“, než když je „na kost vyschlý“ s hypotenzí, letargií a žízní.

Řada prací ukazuje, že použití diuretik je spojeno s zhoršením ledvinných funkcí zvláště při současném použití ACE inhibitorů [7]. Použití vysokých dávek diuretik je spojeno s zvýšenou mortalitou nemocných – výskyt rezistence na diuretika [8] a současné objemové přetížení je negativní prognostický faktor a tyto nemocní mají podstatně horší prognózu.

Podávání antagonistů aldosteronu je u nemocných s retencí dusíkatých látek zatíženo větším rizikem vzniku hyperkalemie, zvláště při kombinaci s ACE inhibitory a jejich použití musí být posuzováno individuálně.

Nová léčba u srdečního selhání a poškozené ledvinné funkce

U nemocných s výskytem objemového přetížení, rezistence na diuretika a zhoršení ledvinných funkcí je léčba nesmírně obtížná a problematická a ke zlepšení příznaků, navození diurézy jsou používány kromě diuretik léky s pozitivně inotropním (dobutamin, milronon) a vazodilatačním účinkem s cílem zlepšit renální hemodynamiku a zvýšit diurézu. V praxi je nejvíce používán dopamin, ale i některé vazodilatační látky mohou působit příznivě na ledvinné funkce.

U většiny inotropních látek je jejich účinku dosahováno za cenu nadbytku intracelulárního kalcia a z toho plynoucích nežádoucích účinků omezujících jejich uplatnění. Výzkum v oblasti farmakoterapie přinesl v poslední době dva slibné léky s odlišným mechanismem účinku: kalciový senzitizer levosimendan (váže se na troponin C během systoly a současné inhibuje fosfodiesterázu) a rekombinantně připravený B-natriuretický peptid nesiritid (Natreacor).

Kalciový senzibilizátor levosimendan je novým nadějným lékem srdečního selhání ze skupiny pozitivně inotropních léků, který příznivě ovlivňuje hemodynamiku, symptomy.

Větší klinické studie LIDO (ale je jí vyčítáno chybné placebo větev, protože pozitivní vliv levosimendanu oproti dobutaminu může být podmíněn negativním účinkem dobutaminu na mortalitu) a RUSSLAN pak ukázaly i na možné snížení úmrtnosti a v současnosti probíhají dvě mortalitní studie evropská SURVIVE (levosimendan versus dobutamin) a americká REVIVE (levosimendan versus placebo) [9]. Studie CASINO srovnávající levosimendan oproti dobutaminu byla předčasně ukončena pro zvýšenou mortalitu v dobutaminové skupině. Pozitivně inotropní účinek levosimendanu je nezávislý na adrenergní stimulaci, a proto nepůsobí proarytmogenně a nezhoršuje ischemii myokardu. Kromě zlepšení kontraktility se na jeho příznivém účinku podílí i vazodilatace jak v koronárním řečišti (zlepšuje myokardiální perfuzi), tak i v periferní cirkulaci snižující afterload, a tím i v srdeční práci. Další výhodou je jeho dobrá tolerance s nízkým výskytem nežádoucích účinků a jednoduchost infuzního podání. Lék byl zkoušen v několika menších hemodynamických studiích, kde bylo prokázáno zlepšení kvality života, zmírnění symptomů a preventivní účinek na novou exacerbaci. Kromě pozitivně inotropního účinku se na něm podílí významnou měrou i vazodilatační schopnosti této látky.

Další látkou je rekombinantně připravený B-natriuretický peptid nesiritid (Natreacor). Nesiritid vyvolává arterio- a venodilataci s poklesem krevního tlaku a srdečních plnicích tlaků a zvyšuje srdeční výdej bez zvýšení srdeční frekvence. Hemodynamický účinek je doprovázen zvýšením natriurézy a diurézy, i když účinek na diurézu u těžkých forem srdečního selhání není velký. První experimentální a klinické údaje ukázaly, že použití nesiritidu prokázalo, že vede k menšímu použití diuretik, nemá proarytmický účinek, ne zvyšuje srdeční frekvenci a působí

neurohumorální inhibici tvorby aldosteronu a má klinickou účinnost u nemocných se srdečním selháním [10]. Některé údaje svědčí o tom, že nesiritid ve srovnání s placebem nemá účinek na glomerulární filtraci, průtok krve ledvinou ani vylučování sodíku a dokonce metaanalýza výsledků s nesiritidem vyslovila podezření, že tato léčba vede ke zhoršení funkce ledvin [11]. V současné době probíhá studie FUSION-II (Follow-up Serial Infusions of Nesiritide - II), která má dále objasnit vliv nesiritidu u nemocných se srdečním selháním. Nevýhodou nesiritidu je výskyt hypotenze. Probíhající studie zkoumají nejen dopad těchto léků na morbiditu a mortalitu nemocných, ale také farmakoekonomické ukazatele terapie pokročilého srdečního selhání.

Mezi další zkoušené látky patřil tezozentan nebo bosentan a darusentan – antagonisté endotelinových receptorů s nepřesvědčivým účinkem ve studiích RITZ, zkoušely se také syntetické prostaglandiny, které se v menších studiích ukázaly být prospěšné u nemocných s terminálním srdečním selháním jako „bridge metoda“ k transplantaci srdce, bylo po nich prokázáno zlepšení ejekční frakce a zlepšení renálních funkcí [12]. Ve studii FIRST (Flolan Interantional Randomized Survival Trial) však epoprostenolol zvyšoval mortalitu.

Léčba vazopetidázovými inhibitory, které současnou inhibicí metabolismu neutrální endopeptidáz a angiotenzin konvertujícího enzymu vedoucí k inhibici degradace ANP a BNP a blokadě RAAS může zvyšovat diurézu a současně blokovat RAAS systém, v klinických podmínkách selhala.

Do budoucna se možná prokáže prospěšnost a účinnost léčby pomocí selektivní blokády adenosinových receptorů A₁ a antagonistů vazopresinu [13]. Antagonisté adenosinových receptorů navozují kalium-neutrální diurézu bez zhoršení clearan-

ce ledviny na rozdíl od furosemidu, jehož použití vede ke snížení clearance ledvin, ale používají se zatím jen v experimentu [14].

V případě akutního selhání ledvin těžkého stupně v souvislosti s kardiovaskulárním poškozením, ev. u nemocných s rezistencí na diuretickou léčbu, by měla být použita agresivní a včasná intervence extrakorporální hemoeliminací metodou pro náhradu renálních funkcí. Je možno použít klasickou intermitentní hemodialýzu, která vede ke zlepšení příznaků nemocného, zlepšení třídy NYHA a menší potřebu inotropní léčby [15]. Klasická hemodialýza ale vyvolává rychlé přesuny solutů a vody, které často vedou k hypotenzii, jež může zhoršovat hemodynamickou stabilitu nemocného a vést k dalšímu poškození srdce a ledvin. Kontinuální náhrady renálních funkcí (CRRT – continuous renal replacement therapy) tyto nedostatky nemají [16]. Otázkou je, nakolik se na zlepšení nemocných po těchto zákrocích podílí zmenšení objemové zátěže a jak se na zlepšení stavu podílí odstranění cytokinů a mediátorů zhoršující průběh srdečního selhání. Zkouší se také kontinuální peritoneální dialýza v kombinaci s podporou katecholaminy u nemocných v terminální fázi srdečního selhání [17].

Kardiorenální syndrom je závažnou komplikací srdečního selhání a vznik tohoto stavu neposkytuje velké terapeutické možnosti. Jedinou možností účinné léčby je prevence tohoto stavu, včasnou a dostatečně agresivní léčbou zabránit vzniku této nevyhodné klinické situace.

Literatura

- Hillege HL, Armand RJ, Girbes P et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symp-

tomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *JACC* 2000; 35: 681–689.

- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Internal Med* 2001; 134: 629–636.
- Špinar J, Vítovec J. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) po akutním infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 1996; 38: 203–208.
- Shlipak GM. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Annual of Internal medicine* 2003; 138: 917–924.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council of the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1985–1991.
- Domanski M, Norman J, Pitt B et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705–708.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132–143.
- Follath F, Cleland JG, Just H et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 20: 196–202.
- Silver AM. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:798–803.
- Wang DJ, Dowling TC, Meadows D et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004; 110: 1620–1625.
- Kos T, Pacher R, Wimmer A et al. Relationship between kidney function, hemodynamic variables and circulating big endothelin levels in patients with severe refractory heart failure. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1998; 110: 89–95.
- Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH et al. Acute hemodynamics Effects of Co-

nivaptan a dual V1A and V2 Vasopresin receptor antagonist in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-2423.

14. Gottlieb DS, Brater C, Thomas I et al. BG9719 (CVT-124), an A1-Adenosine Receptor Antagonist, Protects Against the Decline in Renal Function Observed With Standard Congestive Heart Failure Therapy. *JACC* 2001; 37(Suppl A): 830-833.

15. Pohwani AL, MacGowan GA, McNamara DM et al. Dialysis in Diuretic Resistant Congestive Heart Failure: Pilot Experience. *Circulation* 2001; 37(Suppl A): 1059-1072.

16. Bělohávek J, Škulec R, Pšenička M et al. Kontinuální hemoeliminální metody v léčbě akutního selhání ledvin u kardiaků. *Cor Vasa* 2002; 4: 3.

17. Kettner J, Vrbská J, Florián M et al. Peritoneální dialýza a milrinon jako bridg-

ing od kardiogenního šoku k urgentní transplantaci srdce – kasuistika. *Intervenční a akutní kardiologie* 2002; 2: 11.

MUDr. Luděk Pluháček

www.fnusa.cz

e-mail: pluhacek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

www.praktickagyneekologie.cz

Diagnostika hypertenze – současnost a budoucnost

J. Siegelová¹, B. Fišer²

¹ *Klinika funkční diagnostiky a rehabilitace Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc.*

² *Fyziologický ústav Lékařské fakulty MU, Brno, přednosta prof. MUDr. Bobumil Fišer, CSc.*

Souhrn: Správná diagnostika je nezbytným předpokladem úspěšné léčby a prevence esenciální hypertenze – jednoho z nejvýznamnějších rizikových faktorů přispívajících k vysoké mortalitě populace. I přes značný pokrok v posledních letech přetrvávají v diagnostice, a tím i v terapii určité nedostatky, k nimž patří pouhé měření krevního tlaku v ordinaci lékaře, které poskytuje často falešně pozitivní výsledky, ovlivňující negativně i léčbu, která je v řadě případů zbytečná. Dosud není rovněž dostatečně respektována variabilita krevního tlaku a jeho cirkadiánní kolísání. Také výsledky dosud oblíbeného 24hodinového ambulantního monitorování nemusejí vždy poskytovat validní informace o závažnosti onemocnění a nevhodnější terapii. Budoucnost vidí autoři v dlouhodobějším monitorování (nejméně 7denním – i delším) krevního tlaku a ve zlepšení edukace, spočívající v širším zapojení pacientů do měření krevního tlaku i do spolupráce s ošetřujícím lékařem. Ve větším měřítku by měly být v diagnostice uplatněny i poznatky chronobiologie a zohledňovány i souvislosti mezi kolísáním krevního tlaku a srdeční frekvencí. V budoucnu by mohly být rovněž vyvinuty implantabilní regulátory krevního tlaku, použitelné nejen v diagnostice, nýbrž i v terapii pacientů, rezistentních na farmakoterapii.

Klíčová slova: hypertenze – diagnostika – ambulantní monitorování krevního tlaku

Diagnosics of hypertension – at present and in future

Summary: Correct diagnostics is a necessary precondition for successful treatment and prevention of essential hypertension – one of the most significant risk factors contributing to a high mortality of population. In spite of a considerable progress in the recent years certain unsure results remain in the diagnostics and hence in the therapy, one of them being a measurement of blood pressure in the consulting room of the doctor providing often misleadingly positive results that influence in a negative way the treatment being useless in a number of the cases. Variability of blood pressure and its circadian fluctuation also have not been taken into account sufficiently up to the present. The results of the favoured 24-hour ambulatory monitoring also need not provide always valid information on the seriousness of the illness and the most suitable therapy. According to the authors a longer lasting monitoring of blood pressure (at least 7-day long or still longer) and an improved education, consisting in a more extensive involvement of patients in the blood pressure measurement and in cooperation with the doctor, are the future trends. The knowledge of chronobiology should be also applied in the diagnostics more extensively and connections between the fluctuation of blood pressure and heart rate should be taken into consideration as well. Implantable regulators of blood pressure that could be applied not only in the diagnostics, but also in the therapy of the patients being resistant to pharmacotherapy, could be developed in the future, too.

Key words: hypertension – diagnostics – ambulatory blood pressure monitoring

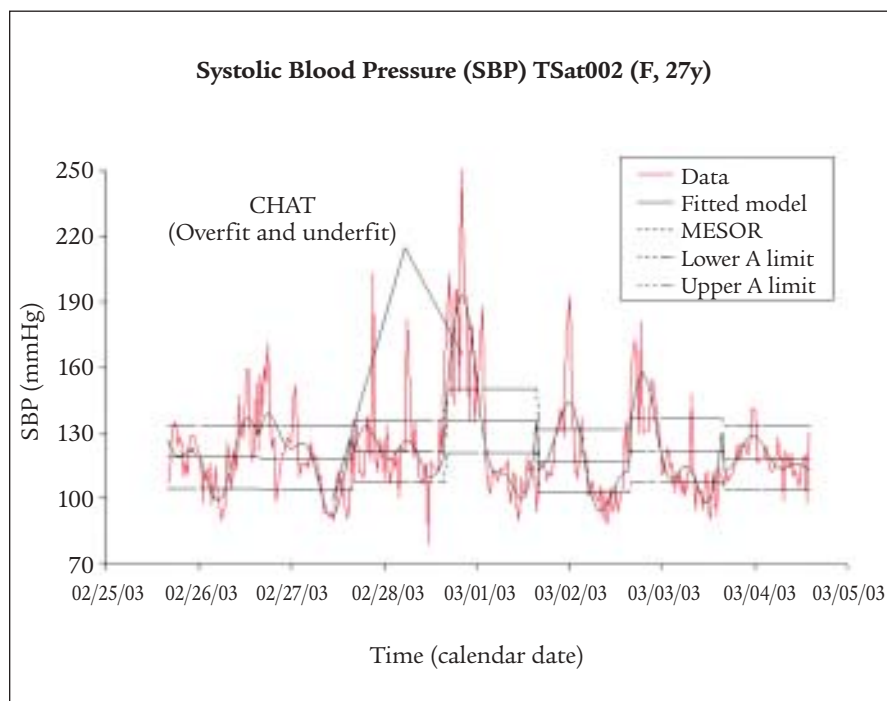
Hypertenze – nejvýznamnější faktor ohrožující život člověka

Esenciální hypertenze je lékařský problém soudobého světa číslo jedna. Podle statistiky Světové zdravotnické organizace jde na její vrub na naší planetě 7,1 milionů úmrtí ročně. Významnější faktor, odpovědný za mortalitu pro kardiovaskulární choroby, představuje celosvětově pouze kouření; boj proti němu je však mno-

hem více problémem společenským než lékařským. Špatnou zprávu o mortalitě způsobené hypertenzí doprovází zpráva dobrá. Existuje účinný způsob, jak hypertenzi léčit, a tím hypertenzi způsobenou mortalitu účinně snižovat.

V letech 1979 až 1993 v České republice stagnovala mortalita na infarkt myokardu, který s hypertenzí těsně souvisí. V roce 1979 činila u mu-

žů 9 623, u žen 5 966 a v roce 1993 u mužů 9 685 a u žen 6 638 zemřelých. V letech 1994 až 2003 mortalita klesala. V roce 1994 činila u mužů 8 589, u žen 6 215. Počty zemřelých v roce 2003 byly u mužů 5 281 a u žen 3 929. Je pochopitelně mnoho faktorů, které mohou pokles mortality způsobit. V tomto období však nedošlo k výrazným změnám životního stylu. Kouření cigaret i stravovací



Obr. 1. Sedmidenní monitorování systolického krevního tlaku u 27leté ženy bez klinických známek onemocnění v třicetiminutových intervalech ukazuje, jak rozdílné mohou být hodnoty systolického krevního tlaku v jednotlivých dnech (Halberg et al. Scripta medica 2004; 5–6: 255–260).

návyky spojené s fyzickou aktivitou se významně nezměnily. Psychický stres je velmi obtížné hodnotit, avšak nejistota zaměstnanosti dokumentovaná statistickými údaji podobně jako nejistota v růstu cen, a tím i nejistota spojená s udržení životní úrovně naznačují, že jeho dopad na populaci je v posledních letech větší než v minulosti. Psychický stres je rizikovým faktorem podporujícím vznik kardiovaskulárních onemocnění. Vylučovací metodou tak dojdeme k závěru, že je to změna způsobu terapie, která vedla k těmto příznivým výsledkům. Americké studie uvádějící podobný pokles mortality, k němuž došlo v letech před námi, dokumentují, že nejdůležitější příčinou tohoto poklesu je právě léčba hypertenze. Ani nesporné úspěchy v terapii hypertenze nás však nemožnou plně uspokojit, protože současný přístup k její diagnostice má celou řadu nedostatků; na některé z nich chceme upozornit v tomto

článku, který navazuje na naše dřívější sdělení [1].

Současné problémy diagnostiky hypertenze

Současná diagnostika hypertenze je založena převážně na **měření krevního tlaku v ordinaci lékaře**. Problémem je, že naměřená hodnota se může významně změnit již za několik sekund. Současná diagnostika podle směrnic pro léčbu hypertenze nebere rovněž v úvahu **variabilitu krevního tlaku**. Základní je **cirkadiánní kolísání**, které lze vyšetřit a posoudit použitím metody 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku. Když jsme v roce 1992 odeslali do tisku publikaci zabývající se výsledky léčby hypertenze ACE-inhibitorem, byla analýza 24hodinového kolísání u nás v počátcích [2]. Ukázali jsme, že terapie ACE-inhibitorem snižuje nejen průměrný krevní tlak, ale také normalizuje amplitudu, která odpovídá polovině rozdílu

mezi denními a nočními hodnotami. Naše studie patří mezi první publikace tohoto druhu v České republice. I když metoda není náročná na kvalifikaci zdravotnických pracovníků a technika je mnohem levnější než před třinácti lety, není dosud používána v našem zdravotnictví v dostatečném rozsahu.

24hodinové monitorování krevního tlaku přineslo řadu nových poznatků. Cirkadiánní kolísání je sníženo u nemocných s nefrogenní hypertenzí. Kolísání krevního tlaku je výrazně porušené i u pacientů se spánkovou apnoí [3]. Na podkladě 24hodinového monitorování byla vytvořena diagnóza syndromu „bílého pláště“. V Japonsku byl publikován nový syndrom CHAT (cirkadiánní hyperamplituda tlaku) popsany našimi spolupracovníky z projektu Biocos [4]. Ti ukázali, že vysoká amplituda cirkadiánního kolísání systolického i diastolického krevního tlaku je významnějším rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody než průměrná 24hodinová hodnota systolického respektive diastolického krevního tlaku. Naše současné výsledky ukazují, že CHAT je u nás méně častý než v Japonsku. Došli jsme k tomu na základě sedmidenního ambulantního monitorování 187 osob [5].

Bohužel, dnes po více než desíti letech od naší první studie vidíme, že doba 24 hodin pro ambulantní monitorování není dostatečná. Prodloužení monitorování z 24 na 48 hodin snižuje nejistotu cirkadiánních parametrů asi o 35 % [6], zatímco získání informací o biologickém týdnu vyžaduje **monitorování trvající 7 dní** [7]. Existují přesvědčivé studie dokazující, že prognóza poškození orgánů mnohem těsněji koreluje s ambulantním monitorováním než s měřeními v ambulanci lékaře. Na druhé straně jsou i kazuistiky demonstrující, že sedm dní není dostačujících. Obr. 1 ukazuje, že syndrom CHAT se projevil jen jeden den v týdnu u 27leté ženy. U této pacientky byl krevní

tlak monitorován po 222 dní v 30minutových intervalech. Po 120 dní byla normotenzní, ale pak postupně rostl její systolický tlak tak, že na konci měřeného období dosahoval průměrné 24hodinové hodnoty 160 mm Hg.

Budoucnost diagnostiky hypertenze

Diagnostika hypertenze bude i nadále používat metody a prostředky osvědčené v dosavadní praxi a bude se opírat o nové poznatky medicínského i technického výzkumu. Více pozornosti by mělo být věnováno širšímu uplatnění *chronobiologie*, užitečné nejen pro diagnostiku, nýbrž i pro terapii a rehabilitaci [1]. *Ne-přetržitě – kontinuální monitorování krevního tlaku* nebude samozřejmě možné, ale pro řadu onemocnění, jako je sekundární hypertenze, syndrom spánkové apnoe, metabolický syndrom a jejich léčení [8,9,10], by to bylo velkým přínosem. U těchto pacientů a nemocných s diagnózou esenciální hypertenze bude důležitý správný *edukační přístup*. V průběhu 24hodinového ambulantního měření krevního tlaku si pacient sám (nebo s pomocí rodinných příslušníků) změří několikrát denně tlak automatickým přístrojem. Lékař zkontroluje, zda se na pacientovo měření může spolehnout. Pacient si pak sám monitoruje krevní tlak a výsledky zapisuje do grafu, s kterým navštěvuje lékaře. Vhodné je měřit tlak vleže před usnutím a ráno po probuzení, popřípadě i v noci, pokud pacient přeruší spánek. Již dnes je na světě velká skupina pacientů, kteří si takto monitorují tlak po řadu měsíců a profitují tím, že nejsou vystaveni vedlejším účinkům léků tehdy, když to není nezbytné.

Odhadovat budoucí vývoj je vždy spojeno s velkou nejistotou. Když v laboratoři vedeném profesorem Peňázem autoři tohoto článku provedli první spektrální analýzu kolísání krevního tlaku u člověka, u kterého byl tlak registrován jednoduchou prstovou pletyzmografií [11] a krát-

ce nato z femorální arterie u králíka [12], nedovedli odpovědět na otázku, jaký to má praktický význam. Dnes je *spektrální analýza* užívána k diagnostice aktivity autonomních nervů a jako taková je součástí řady sofistikovaných monitorů. Podobně první popis koherence – korelace mezi kolísáním krevního tlaku a kolísáním tepové frekvence ve spektrální oblasti 0,1 Hz byl v publikaci pouze konstatován bez vysvětlení [13]. Na to navázali holandští fyziologové a navrhli výpočet senzitivity baroreflexu pomocí spektrální metody. Od doby, kdy jsme studovali *baroreflex* u hypertoniků léčených ACE-inhibitory [14], byly v oblasti výzkumu baroreflexu publikovány stovky sdělení, včetně prací z brněnských pracovišť [15,16,17,18,19,20,21,22].

Zdá se, že v blízké budoucnosti budou vyvinuty *implantabilní regulátory krevního tlaku*; odtud již bude jen krok k automatům, které na vzestup krevního tlaku odpoví stimulací karotických nervů nebo stimulací vláken bloudivého nervu vedoucích k srdci či stlačením dolní duté žíly, a tím k opětovnému snížení krevního tlaku na požadovanou úroveň. V pokusu na zvířatech provedených autory tohoto článku před mnoha lety se všechny tyto mechanismy ukázaly jako účinné. Jejich implementace do klinické praxe záleží na strategii výzkumu firem, které produkují implantabilní přístroje. Není vyloučeno, že v budoucnu budou používány tyto regulátory s úspěchem u pacientů rezistentních na farmakoterapii.

Práce vznikla s podporou grantu MSM 0021622402.

Literatura

1. Siegelová J, Fišer B, Dušek J. Nové trendy v monitorování krevního tlaku. *Postgraduální medicína* 2004; 6: 474–477.
2. Siegelová J, Fišer B, Dušek J et al. 24hodinové monitorování krevního tlaku u nemocných s esenciální hypertenzí: účinnost léčby enalapilem. *Vnitř Lék* 1993; 39(2): 183–190.

3. Siegelová J, Moráň M, Fišer B et al. Circadian variations of blood pressure in patients with sleep apnea syndrome. *Physiol Res* 1995; 44: 10P.
4. Halberg F et al. International BIOCOS Group. Hurdles to a sepsis, universal literacy and chronobiology-all to be overcome. *Neuroendocrinology Letters* 2000; 21: 145–160.
5. Siegelová J, Dušek J, Fišer B et al. The relationship between age and circadian blood pressure variation. *J Hypertension* 2004; 22(Suppl 2): 169.
6. Halberg F, Scheving LE, Lucas E et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. *Chronobiologia* 1984; 11: 217–247.
7. Halberg F, Cornélissen G, Raab F et al. Automatic physiologic 7-day monitoring and chronobiology. *JPN Electrocardiography* 1995; Suppl 1: 7–11.
8. Svatíková A, Wolk R, Gami AS et al. Interaction between sleep apnea and metabolic syndrome. *Current Diabetology Reports* 2005; 5: 53–58.
9. Pohanka M, Kaňovský P. Obstrukční spánková apnoe a erektilní dysfunkce. *Vnitř Lék* 2005; 51(5): 578–582.
10. Svačinová H. Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 87–92.
11. Peňáz J, Fišer B. Amplitudové spektrum spontánních vln plethysmogramu a tepové frekvence u člověka. *Čs Fyziol* 1966; 15: 517.
12. Siegelová J, Fišer B, Peňáz J. Frekvenční spektrum spontánních vln krevního tlaku u nenarkotizovaných králíků. *Čs Fyziol* 1967; 16: 36.
13. Fišer B, Honzíkova N, Peňáz J. Power spectra of spontaneous variations of indirectly recorded blood pressure, heart rate and acral blood flow. *Automedica* 1978; 2: 143–147.
14. Siegelová J, Fišer B, Dušek J et al. Die Baroreflexsensitivitätsmessung bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Einfluss von Enalapril. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1995; 24: 20–22.
15. Hrstková H, Honzíkova N, Nováková Z et al. Some circulatory parameters in children after antitumour therapy. In: Halberg F, Kenner T, Siegelová J. *Chronobiological analysis in pathophysiology of cardiovascular system*. Brno: Masarykova univerzita 2003: 144–149.
16. Haláček J, Kára T, Jurák P et al. Variability of Phase Shift between Blood

Pressure and Heart Rate Fluctuations. *Circulation* 2003; 108: 292–297.

17. Nováková Z, Honzíkova N, Závodná E et al. Baroreflex sensitivity and body growth parameters in children and adolescents. *Clin Cardio* 2001; 1: 35–37.

18. Nováková Z, Hak J, Hrstková H et al. Balneal therapy and baroreflex sensitivity in children with bronchial asthma. *S Med* 2003; 5: 305–312.

19. Kára T, Jurák P, Nováková Z et al. Hodnocení vlivu autonomního nervového systému na srdeční frekvenci a krev-

ní tlak metodami fázového posuvu a XYt grafem. *Cor Vasa* 1999; Suppl 4: 29–29.

20. Kára T, Jurák P, Novák M et al. Sudden cardiac death stratification based on phase shift and XYZ graph methods. *Pace* 1999; 22: A20–A20.

21. Závodná E, Hrstková H, Honzíkova N et al. Autonomous regulation to circulation in children after anthrax-cycline therapy. *S Med* 2002; 4: 195–202.

22. Krtička A, Honzíkova N, Nováková Z et al. Baroreflex sensitivity determined

by two spectral methods: cross-spectral and continuous alpha index. *IFMBE Proc* 2002; 3: 1274–1275.

prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc.

www.fnusa.cz

e-mail: jarmila.siegelova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

www.ceskaurologie.cz

Perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu – ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor

J. Skříčková, L. Babičková, M. Tomíšková, J. Kaplanová

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Souhrn: Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. V současnosti je k dispozici nejvíce informací o ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR). Velmi intenzivně je zkoumána možnost inhibice intracelulární domény EGF-receptoru s tyrozinkinázovou aktivitou, protože konečnými důsledky aktivace EGF-receptoru je zvýšení proliferace nádorových buněk, inhibice apoptózy, zvýšení invazivity nádoru, aktivace angiogeneze, metastazování a vznik rezistence k chemoterapii i radioterapii. Jedná se o terapeutický přístup na subcelulární úrovni. Tato onkologická léčba je cílená (tzv. „targeted“) na nitrobuněčné mechanismy přenosu signálu, který vyvolává změny proliferativní aktivity nádorových buněk. Ve svém sdělení se autorky zabývají ovlivněním EGFR a jeho uplatněním v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu.

Klíčová slova: nemalobuněčný bronchogenní karcinom – protinádorová léčba – receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) – inhibitory tyrozinkinázy EGFR – gefitinib

Perspectives in the treatment of non-small cell lung carcinoma – influence on epidermal growth factor receptor

Summary: Biological therapy uses low molecular weight preparations, macromolecules and immune cellular effectors in the influence on natural regulatory mechanisms controlling metabolism, proliferation and migration of tumour cells. Recently most information pertains to the influence on epidermal growth factor receptor (EGFR). The possibility of inhibition of EGF receptor intracellular domain with tyrosine kinase activity has been very intensively investigated as final consequences of EGF receptor activation are increased proliferation of tumour cells, inhibition of apoptosis, increased tumour invasivity, activation of angiogenesis, metastases and development of chemotherapy and radiotherapy resistance. This is a therapeutic approach on the subcellular level. This oncology treatment is targeted to intracellular signalling mechanisms, which induce changes in the proliferative activity of tumour cells. In their article authoresses consider the influence on EGFR and its use in treatment of non-small cell lung carcinoma.

Key words: non-small cell lung carcinoma – antitumour treatment – epidermal growth factor receptor (EGFR) – EGFR tyrosine kinase inhibitors – gefitinib

Úvod

V celosvětovém měřítku zaujímá bronchogenní karcinom druhé místo mezi všemi zhoubnými nádory. V České republice je na prvním místě mezi zhoubnými nádory u mužů a na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubné nádory. Během roku onemocní touto chorobou přibližně jeden muž z tisíce. Incidence byla v ČR v roce 2000 u mužů 92,0/100 000 oby-

vatel (v roce 1995 94,2) a u žen 26,1 (v roce 1995 byla 21,1). U mužů je pozorován statisticky významný, ale velmi mírný pokles. U žen pozorujeme trvale vzestupný trend v počtu nově zjištěných onemocnění. Od roku 1980 do roku 1998 se počet nově zjištěných případů rakoviny plic u žen více než zdvojnásobil (1980 10,6/100 000 – 2000 26,1/100 000). Nemalobuněčný bronchogenní kar-

cinom (NSCLC – non small cell lung cancer) představuje 70–75 % všech bronchogenních karcinomů [8,22, 27,28].

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl NSCLC diagnostikován v operabilním stadiu a u nichž byla provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bron-

chogenním karcinomem je poměrně nízký a v jednotlivých regionech České republiky může být odlišný. V celé České republice se podle publikovaných údajů pohybuje od 16 % do 27 % [16]. Samozřejmě vyšší procento operovaných je tam, kde je pracoviště, které se na léčbu bronchogenního karcinomu specializuje, a proto jsou tam odesíláni již diagnostikovaní nemocní, u kterých se jedná o rozhodnutí o dalším léčebném postupu. U menšího radikálně operovaných pacientů je prognóza závislá na TNM-klasifikaci. Nejlepší prognózy dosahují nemocní, jejichž nádor byl klasifikován jako T1 N0, u nichž bývá zaznamenáno 5leté přežití větší než 60 %. I v případě, že je provedena radikální resekce nádoru a postižených uzlin, u většiny nemocných dochází k recidivě (lokální nebo vzdálené) do 2 let. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu a i přes pokroky, které v ní byly dosaženy, špatná. Medián přežití těchto nemocných, kterých je v době stanovení diagnózy více než 50 %, obvykle nepřesahuje 9 až 10 měsíců. Základem chemoterapeutických režimů pro klinická stadia IIIB a IV jsou jako celosvětový standard indikovány platinové deriváty (cisplatina nebo karboplatina) v kombinaci s některým z cytostatik III. generace (paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin) [4,5,8,16,19,27,28].

Léčebné výsledky posledních let ukazují, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. A právě z tohoto důvodu v posledním desetiletí **intenzivně studována léčba biologická**, která je **nazývána také léčba cílená (targeted)**. Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se jedná o přístup na subcelulární úrovni. Proto bývá tato léčba označována jako **intracelu-**

lární nebo molekulární chemoterapie. Studovaných pochodů a struktur uvnitř buňky je celá řada [6,9,12,23].

Podstata ovlivnění receptoru epidermálního růstového faktoru

Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídicích metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu [6,12].

V současnosti je nejvíce informací o **ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR)**. Velmi intenzivně je zkoumána možnost inhibice intracelulární domény EGFR-receptoru s tyrozinkinázovou aktivitou. Podle ukončených studií se tato léčba ukazuje pro určitou skupinu nemocných s NSCLC jako velmi slibná. Velkou výhodou je i dobrá snášenlivost preparátů. Výhledově můžeme předpokládat její využití v léčbě adjuvantní [11].

Ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor je terapeutickým přístupem na subcelulární úrovni. **Tato onkologická léčba je cílená (tzv. „targeted“) na nitrobuněčné mechanismy přenosu signálu, který vyvolává změny proliferace buněk.**

EGFR je jednou z velmi výhodných cílových struktur k léčebnému ovlivnění, neboť právě jeho nekontrolovatelná aktivace je jedním z mechanismů umožňujících nádorové buňce proliferovat a metastazovat. EGFR je stimulován regulačními peptidy označovanými jako růstové faktory [1,10,14].

Růstové faktory působící na specifické receptory představují podnět pro aktivaci přenosové kaskády po jejich vazbě na specifický membránový receptor. Růstové faktory mají funkci regulačních peptidů tvořených za fyziologických okolností zdravými buňkami s významným místem

v regulačních pochodech proliferace a diferenciace. V patogenezi nádorového bujení dochází ke zvýšené tvorbě a vylučování těchto peptidů, které **po vazbě na příslušný receptor zvyšují proliferace vlastnosti nádorové buňky** [6].

U nemalobuněčného bronchogenního karcinomu je takto aktivována „rodina“ epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor – EGF), který má proliferace účinky na buňky epidermis a receptory pro něj jsou exprimovány u epitelových nádorů plic. Gen pro EGF bývá amplifikován, a tak zvýšeně exprimován jeho produkt – peptid EGF – až u 60 % nemocných s nemalobuněčnou plicní rakovinou. Dále existuje ještě několik cytokinů s analogickou aminokyselinovou sekvencí a s podobnými biologickými vlastnostmi jako EGF (amfiredulin, β -celulin, epiregulin, heregulin) [2,6].

Dalším regulačním peptidem této EGF rodiny je **transformující růstový faktor α** (transforming growth factor – TGF- α). TGF- α se váže na stejné receptory jako EGF (kódované onkogenem c-erb-B) a je autokrinním mitogenem, jehož účinek se z velké části překrývá právě s EGF. U NSCLC bývá tento regulační peptid zvýšeně exprimován asi u 60 % nemocných [6,12].

Receptory pro růstové faktory jsou kódovány skupinou genů řadící se mezi onkogeny, čímž obecně rozumíme geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů působí transformaci buňky a změnu normálního buněčného fenotypu v nádorový. Mají tedy klíčovou roli při vzniku nádorového bujení. Amplifikace genu pro EGFR (receptor pro epidermal growth factor) byla potvrzena u řady nádorů, včetně nemalobuněčného bronchogenního karcinomu [22,25].

Membránový receptor EGF se skládá z části (domény) extracelulární, transmembránové a intracelulární. Receptory pro regulační peptidy jsou

membránovými receptory s vlastní kinázovou aktivitou, které jsou ve své cytoplasmatické části tvořeny proteinkinázou – tyrozinokinázou. Po vazbě signální molekuly neboli ligandu na extracelulární část receptoru nastávají nejprve změny samotného receptoru (dimerizace, internalizace, autofosforylace). Následně se indukují další nitrobuněčné pochody, kterými se přenos signálu uskutečňuje přes kaskádu enzymatických aktivací. Aktivace intracelulární domény EGF receptoru – tyrozinokinázy – vede k její autofosforylaci, popřípadě k dimerizaci celého receptoru. Fosforylované tyrozinové zbytky se sdruží s adaptačními proteiny Grb-2 (*growth factor receptor binding protein*) a mSOS (*mammalian son of sevenless*) a tyto komponenty zprostředkují další přenosové pochody. Přenos signálu z membránového receptoru do buněčného jádra je realizován sérií biochemických reakcí. Tyto signální dráhy mohou probíhat paralelně nebo se mohou navzájem proplétat a vytvářejí síť signálních drah. Nejdůležitější přenosové kaskády po aktivaci EGF je kaskáda *ras* a *jak* [18,20].

Jak bylo uvedeno výše, EGF-receptory tvoří celou receptorovou rodinu („EGF family“) zahrnující ErbB-1 pro regulační peptidy EGF, TGF- α , amfiregulin, β -cellulin, HB-EGF, epiregulin. Receptor ErbB-2 a ErbB-3 pro signální molekuly heregulinů a ErbB-4 pro neureguliny 2 a 3, hereguliny a β -cellulin. Onkogeny kódující tyto receptory pak mají odvozené označení *c-erb-B1* (HER1), *c-erb-B2* (HER-2/neu) – nejčastěji zmiňovaný z této skupiny je protoonkogen lokalizovaný na 17q21, *c-erb-B3* (HER3) a *c-erb-B4* (HER4). Růstové faktory EGF a TGF- α jsou hlavními nádorovými mitogeny stimulujícími syntézu DNA. **Konečnými důsledky aktivace EGF receptoru je zvýšení proliferace nádorových buněk, inhibice apoptózy, zvýšení invazivity nádoru, aktivace angiogeneze, metastazování a vznik rezistence**

k chemoterapii i radioterapii [1, 12,14,19].

V normálních buňkách je EGFR – tyrozinokinázová (EGFR-TK) signalizace přísně regulována. **U nádorových buněk je porucha regulace signální dráhy EGFR-TK jedním z klíčových faktorů nekontrolovatelného růstu.** U nemalobuněčné plicní rakoviny dochází ke zvýšené expresi EGFR ve 40–80 % u různých histologických typů nádorů. U plicního adenokarcinomu bylo zjištěno zvýšení exprese EGFR v 50 % případů. Vysoká exprese receptoru EGF je spojena s maligními vlastnostmi nádoru – s invazivitou, metastazováním, pokročilým stadiem onemocnění, rezistencí k hormonální léčbě, rezistencí k chemoterapii a celkově špatným stavem. Amplifikace genů pro regulační růstové peptidy i pro jejich receptory znamená získání růstové výhody nádorových buněk, a to je spojeno s horší prognózou charakterizovanou signifikantním zkrácením celkového přežití a vyšším metastatickým potenciálem u nemocných s NSCLC. Současné zvýšení exprese EGF (faktoru) i EGFR (jeho receptoru) je spojeno s vysokou incidencí postižení lymfatických uzlin nádorovými buňkami u spinocelulárního plicního karcinomu. I přes vše, co bylo uvedeno výše, si musíme uvědomit, **že zvýšená exprese EGFR ovšem nemusí vždy znamenat, že jde o aktivovaný receptor a že jeho blokáda bude mít jednoznačný terapeutický význam** [10,12,14,18].

Aktivace EGFR

Mechanismy zvyšující aktivaci EGFR:

1. zvýšená produkce (overexprese) proteinu EGFR (způsobená zejména amplifikací genu pro tento protein)
2. zvýšená autokrinní sekrece ligandu – signální molekuly pro receptor EGF (zvýšení sekrece regulačních peptidů TGF- α EGF)
3. heterodimerizace a výměna signálů mezi jednotlivými receptory EGFR rodiny

4. snížení aktivity fosfatáz, které zajišťují defosforylaci receptoru EGFR jeho inaktivaci

5. mutace EGFR, který se možnou mutací může stát sám aktivní a spustit intracelulární kaskádu signální transdukce, aniž by musel být aktivován specifickým ligandem.

Z těchto způsobů aktivace a mechanismu přenosu signálů z extracelulární části receptoru do intracelulární vyplývají terapeutické možnosti inhibice EGFR [1,10,12,19].

Inhibice EGFR – terapeutické možnosti

1. Monoklonální protilátky cílené proti extracelulární doméně EGFR a modulující a blokující i intracelulární signální kaskádu

Jedním z prvních zástupců byla myší monoklonální protilátka (mouse monoclonal antibodies – MAbs) ani – p185^{HER-2} proti proteinu kódovanému protoonkogenem *c-erb-B2* z rodiny receptorů pro EGF. Tato myší monoklonální protilátka označovaná 4D5 indukovala HAMA (human antimouse monoclonal antibody) a v praxi se tudíž příliš neuplatnila. K dispozici je humanizovaná verze 4D5, do jejíž molekulární struktury byl speciální technologií vložen lidský imunoglobulin IgG1. Tato látka byla vyvinuta pod názvem **trastuzumab** (Herceptin) a kromě perspektivní možnosti léčby karcinomu prsní žlázy probíhají studie zaměřené na léčbu NSCLC touto protilátkou. Trastuzumab se váže na extracelulární část EGFR- a blokuje tak jeho funkci. Použití kombinace chemoterapie s taxanovým derivátem (paklitaxel nebo docetaxel) v týdenní aplikaci společně s trastuzumabem u pokročilého NSCLC v klinických studiích fázích II dává určitou naději. Rovněž perspektivní může být kombinace paklitaxelu s karboplatinou společně s trastuzumabem jako iniciální léčba pro nemocné s NSCLC se zvýšenou expresí HER2 proteinu v nádoru. Problémem zůstává mož-

nost vyšetřování exprese EGFR v nádoru, který není vždy dostupný v dostatečné kvantitě vzorku. Otázkou je rovněž možná značná heterogenita nádorových buněk s různou expresí receptorů pro růstové faktory [3,12].

Další studovanou monoklonální protilátkou v terapii plicní rakoviny je **cetuximab**, vzniklý spojením chimerické myši anti-EGF a humánní imunoglobulinové monoklonální protilátky (C225). Účinky cetuximabu jsou mnohostranné. Inhibuje angiogenezi a metastazování, indukuje apoptózu a blokuje reparační mechanismy. Předpokládá se, že by cetuximab mohl potencovat účinek chemoterapie. Jako vedlejší nežádoucí účinky byly při léčbě cetuximabem pozorovány hypersenzitivní reakce a kožní vyrážky. Významná regrese NSCLC byla patrná zejména při kombinaci cetuximabu s radioterapií a cisplatinou [3,12].

Dále jsou zkoumány v léčbě plicní rakoviny i ostatních epiteliálních nádorů monoklonální protilátka **ABX – EGFR**, plně humánní protilátka EGFR imunoglobulinového typu E7.6.3 a bispecifická protilátka **MDX 210** obsahující anti-EGFR monoklonální protilátku spojenou s anti-CD64 protilátkou (CD64 představuje Fc receptor) [3,12].

2. Konjugát – ligand + toxin – svou vazbou na extracelulární část receptoru – EGF způsobující blokádu funkce tohoto receptoru

Tyto konjugáty jsou tvořeny spojením ligandů (EGF, TGF- α) s toxiny (pseudomonádový exotoxin A) a jsou předmětem preklinického hodnocení a klinických studií fáze I [3,12].

3. Inhibitory tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGF receptoru

Tato možnost inhibice intracelulární domény EGF receptoru s tyrozinkinázovou aktivitou je v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu zkoumána velmi intenzivně a výsledky se jeví jako velmi slibné. Zjednodušeně a velmi schematicky lze charakteri-

zovat výsledek blokády tyrozinkinázové intracelulární části inhibicí fosforylace s inhibicí transsignálního intracelulárního přenosu, z čehož vyplývá blokáda mitogenní aktivity, a tímto mechanismem dochází ke zpomalení, popřípadě zástavě nádorového růstu. Problémovou otázkou zůstávají i další možné cesty signální transdukce. To znamená jinými mechanismy než těmi, které jsou spouštěny aktivací receptorů EGF (především kaskádou ras), a proto blokáda mitogenní aktivity může být neúplná a nebo jen částečná [11,14].

Inhibitory tyrozinkinázové (TK) fosforylace v intracelulární části EGFR – inhibitory EGFR-TK

Je to především nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolínový derivát **gefitinib** známý pod označením **ZD1839** („Iressa“) selektivně blokující intracelulární receptorovou tyrozinkinázu EGFR. Přípravek má výrazné antiproliferační účinky. Je účinný po perorálním podání, optimální dávkování je u NSCLC 250 mg denně. Poločas účinku je 28 hodin a, stačí tedy podávat preparát 1krát denně nezávisle na příjmu potravy, nejvyšší koncentrace se dostavuje za 2–4 hodiny po perorálním podání a biologická dostupnost je asi 50%. Nejvyšší koncentrace gefitinibu je dosaženo v játrech, ledvinách, plicích, trávicím traktu a žlázových orgánech, nejnižší pak v mozku a míše. Eliminace přípravku je z největší části mimo ledviny, neovlivňuje tak jejich funkci. Nežádoucí účinky (průjemy, kožní rash charakteru makulózního-papulózního exantému, elevace jaterních enzymů) byly pozorovány až při vyšších dávkách přípravku. Výše uvedená účinná dávka 250 mg v jednodenní aplikaci je podle výsledků studií spojena s minimálním výskytem nežádoucích účinků (exantém stupně 3–4 u 1 % nemocných, průjem pouze stupně 3 rovněž u 1 % nemocných

a zvýšení ALT na 3násobek jeho normální hodnoty u 2 % nemocných z celkového souboru 104 nemocných léčených Iressou v uvedené dávce 250 mg/den). Protinádorovou účinnost u nemalobuněčného plicního karcinomu dokumentovaly již preklinické studie signifikantním snížením proliferativního markeru Ki67 a poklesem aktivace EGFR. Klinické studie fáze II a III u předléčených pacientů s pokročilým NSCLC stadia IIIB a IV léčených Iressou ve 2. a 3. linii po selhání platiny ukazují dosažení objektivní léčebné odpovědi (CR + PR) u 18,4 % nemocných (IDEAL 1 – **Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer**). Pod kontrolou (CR + PR + SD) zůstávalo onemocnění při podávání gefitinibu u 54,4 % nemocných. U nemocných, u nichž byla Iressa podána ve 4. a 5. linii v dávce 250 mg/den, po selhání dvou a více režimů s platinou a docetaxelem (IDEAL 2), bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi (CR + PR) u 11,8 % nemocných. Při srovnání léčby ve druhé linii s docetaxelem po selhání platiny u pokročilého NSCLC byla objektivní odpověď zaznamenána pouze u 5,5 % případů. V dosud proběhlých studiích s Iressou u značně předléčených nemocných bylo dosaženo mediánu celkového přežití 7,6 měsíců (IDEAL 1) a 6,1 měsíce (IDEAL 2). Právě díky nízkému výskytu nežádoucích účinků a díky perorálnímu podávání je s gefitinibem nejvíce zkušeností. Gefitinib – ZD1839 („Iressa“) vykazuje **ve 2. a 3. linii úlevu od symptomů u 43 % léčených, a to velmi časně od nasazení preparátu** (v průměru 8 dnů) a velmi příznivý profil nežádoucích účinků. Účinnost monoterapie gefitinibem byla prokázána i u velmi předléčených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie. Je také jednou z možností léčby nemocných, u kterých není díky souběžným onemocněním reálná konvenční cytostatická léčba [1,2,7,10, 11,13,21,23].

Klinické studie fáze III (INTACT 1 a 2), které byly zaměřeny na použití gefitinibu v první linii léčby NSCLC v kombinaci s konvenční chemoterapií (INTACT 1 – gefitinib v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou a INTACT 2 – gefitinib v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou) neprokázaly, že by přidáním gefitinibu ke konvenční cytostatické léčbě bylo dosaženo prodloužení přežití [10,11].

Určité naděje jsou vkládány do užití gefitinibu v léčbě adjuvantní a také do použití v I. linii léčby u vybrané skupiny nemocných, u kterých není vzhledem k souběžným onemocněním předpoklad snášenlivosti konvenční chemoterapie, nebo není odpovídající žilní přístup. Práce publikovaná v roce 2004 ukazuje, že přítomnost somatické mutace v tyrozinkinázové doméně EGFR-genu souvisela u 8 z 9 nemocných s NSCLC s vynikající odpovědí na léčbu gefitinibem. Z doposud publikovaných prací je nápadná vysoká účinnost gefitinibu u žen-nekuřaček s bronchioalveolárním karcinomem. I když se znalosti o účincích a gefitinobu rozrůstají, není **zatím jednoznačné, který nemocný který bude mít z léčby gefitinibem – ZD1839 („Iressa“) zaručený prospěch.** Předpokládá se, že to ukáží další studie s využitím molekulárně genetických metod [10, 15,22]. V České republice není Iressa doposud registrována a pracoviště, která se zabývají pneumoonkologií, mají tento preparát k dispozici v rámci „časného přístupu“. Vlastní výsledky léčby přípravkem Iressa, které jsou shodné s výsledky z velkých studií, publikovali Pešek et al v roce 2004 [23].

Dalším selektivním inhibítorem EGFR-tyrozinkinázy je další quinalolinový derivát *erlotinib* označený OSI-774 („Tarceva“), **jejíž protinádorový účinek je srovnatelný s gefitinibem („Iressou“).** V monoterapii při dávce 150 mg/den perorálně byla u chemoterapií předléčených nemocných s nemalobuněčným bron-

chogenním karcinomem popsána odpověď v rozmezí 15–20 %. Ani výsledky klinických studií nepotvrdily zvýšení účinnosti společně podávané konvenční cytostatické léčby s erlotinibem. Nežádoucí účinky léčby erlotinibem jsou výraznější než u léčby gefitinibem a zahrnují podobně jako u předchozího přípravku kožní rash typu akné, průjmy, zvracení. Je uváděna možnost korneálního poškození očí včetně epitelopatií. Kožní projevy mohou zahrnovat akné, akneiformní pustulky se zarudnutím v okolí, makulózně-papulozní erytém, pruritus, suchou kůži, dermatitidu. Tyto kožní změny jsou nejvýraznější na tváři, na hlavě i ve vlasech, na krku a horní polovině trupu – na zádech i na hrudi a také na pažích [1,2,3].

Další zkoumané preparáty skupiny inhibitorů EGFR-TK: *deriváty přirozených látek* – genistein, herbimycin A, quercetin, *deriváty dianilinophthalimidu* – CGP 54211, CGP 53353, *deriváty pyrazolo- nebo pyrulo-pyridopyrimidinů* – PKI 166, PD 158780 a PD 16557. Preparáty CGP 54211 a CGP 53353 mají ATP (adenozitriřofát) – kompetitivní tyrozinkinázový inhibiční účinek a jsou tedy značně selektivní pro EGFR. Další látkou je *CI-1033*, jedná se o ireverzibilní inhibitor pan-erbB-TK, který je předmětem probíhajících klinických studií [3,12].

Závěr

Cílená biologická léčba se zaměřením na ovlivnění EGFR se jeví jako slibná pro nemocné s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem. Jde o perspektivní směr protinádorové léčby u tohoto dosud více než v 80 % obtížně ovlivnitelného onemocnění. Její velkou výhodou je **velmi dobrá snášenlivost preparátů.** Tyto látky se vyznačují nízkou toxicitou, specifickou vazbou na cílené molekulární struktury – proteiny s určitou enzymatickou aktivitou. **Ve většině případů se jedná o léčbu**

perorální. Toto je velmi výhodné u nemocných často značně předléčených s poškozeným a špatným stavem periferního žilního přístupu. Dále to představuje jednoznačnou možnost ambulantní léčby u nemocných málo pohyblivých nebo u nemocných se souběžnými onemocněními, která kontraindikují podání konvenční chemoterapie. Tolerance většiny preparátů biologické léčby je podstatně lepší než u konvenčních cytostatik. Zatím byla prokázána účinnost léčby u silně předléčených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie [10,21]. Pozitivním přínosem biologické léčby je výrazné snížení toxicity onkoterapie, vyloučení genotoxicity, snížení léčbou indukované diverzifikace, zvýšení specifické účinnosti na nádor a zlepšení terapeutického indexu onkologické léčby [6].

Jako potenciálně limitující cílenou regulační léčbu je heterogenita cílových struktur, klonální selekce, spíše cytostatický než cytotoxický účinek a mnohem častější stabilizace než eliminace nádoru [12].

Na rozdíl od konvenční chemoterapie je léčba biologická regulační a přímo podmiňuje rozvoj prediktivní onkologie. Cílová struktura by totiž měla být identifikována – tzv. tailoring („léčba šitá na míru“). Přesto **konvenční chemoterapie s použitím cytostatik zatím zůstává pro praktickou onkologii základním léčebným prostředkem,** i když působení cytostatik je velmi nespecifické, necílené s poškozením zdravých buněk pacienta [1,8,12,20].

Literatura

- Baselga J. Why the Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale for Cancer Therapy. *The Oncologist* 2002; 7 (suppl 4): www.TheOncologist.com
- Baselga J, Kris M, Yano S et al. Phase II trias (IDEAL a and IDEAL 2) of ZD1839 („IRESSA“) in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer patients. ESMO, Nice, France, October 18–22, 2002.

3. Bonomi P. Clinical studies with non-irressa EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2003; 41: S43–S48.
4. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108.
5. Bunn PA, Kelly K. New Combination in the Treatment of Lung Cancer. A Time for Optimism. *Chest* 2000; 117: 138S–143S.
6. Dy GK, Adjei AA. Novel Targets for Lung Cancer Therapy: Part II. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3016–3028.
7. Fukuoka M, Yano S, Giacone G et al. A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–2246.
8. Ginsberg RJ. *Lung Cancer*. London: BC Decker Hamilton 2002: 175.
9. Hege KM, Carbone DP. Lung cancer vaccines and gene therapy. *Lung Cancer* 2003; 41: S103–S113.
10. Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2002; 7 (Suppl 4): www.TheOncologist.com
11. Johnson DH. Gefitinib (Iressa) trials in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: S23–S28.
12. Jotte R. Biology therapy in lung cancer. In: Hansen HH, Bunn PA jr. *Lung cancer therapy annual*. London: Martin Dunitz 2002: 129–143.
13. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
14. Levitzki A. EGF receptor as a therapeutic target. *Lung Cancer* 2003; 41: S9–S14.
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–2139.
16. Marel M, Skácel Z, Špásová I et al. Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998–2003. *Stud Pneumol Phtiseol* 2004; 64: 289–294
17. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 453–457.
18. Meert AP, Vederbout JM, Martin B et al. Epidermal growth factor receptor expression in pre-invasive and early invasive bronchial lesions. *Eur Respir J* 2003; 21: 611–615.
19. Mendelsohn J. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (Suppl 15): 1s–13s.
20. Monnerat C, LeChevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma, a look at the past decade. *Ann Oncol* 2000; 11: 773–776.
21. Natale RG, Zaretsky SL. ZD1839 (Iressa): What's in It for the Patient? *The Oncologist* 2002; 7 (Suppl 4): www.TheOncologist.com
22. Niklinski J, Hirsch FR. Molecular approaches to lung cancer evaluation. *Lung Cancer* 2002; 38: S9–S17.
23. Pešek M et al. *Bronchogenní karcinom*. Praha: Galén 2002.
24. Pešek M, Teřl M, Krákorová G. Gefitinib – zkušenosti s biologicky cílenou terapií nemalobuněčného karcinomu plic. *Stud Pneumol Phtiseol* 2004; 64: 117–122.
25. Rosell R, Taron M, Alberola V et al. Genetic testing for chemotherapy in non-small cell. Lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: S97–S102.
26. Shah NT, Kris MG, Pao W et al. Practical Management of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinib. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 165–174.
27. Skřičková J et al. *Bronchogenní karcinom*. In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada 2002: 33–53.
28. Zatloukal P, Petruželka L. *Karcinom plic*. Praha: Grada 2001.

doc. MUDr. Jana Skřičková, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: jskric@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 7. 5. 2005
Přijato k otištění: 7. 5. 2005

www.kardiologickeforum.cz

Metabolický syndrom

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění byly a jsou doposud diagnostikovány a léčeny samostatně. Pacienti s hypertenzí jsou sledováni u praktického lékaře nebo internisty, pacienti s diabetes mellitus u diabetologa, s obezitou u obezitologa, s poruchou lipidů ve specializovaných lipidových poradnách a podobně. Většina pacientů měla a má celou řadu léků, které dostávají u jednotlivých specialistů. Teprve v posledních letech se hledají souvislosti mezi jednotlivými rizikovými faktory, dokonce se uvažuje o jedné příčině, která může vést k rozvoji většiny rizikových faktorů, a to nejen kardiovaskulárních, ale i metabolických. Nabízí se představa i společné léčby pro většinu rizikových faktorů. Probíhají studie, především u pacientů s obezitou, že snížením váhy dosáhneme i příznivého ovlivnění dalších rizikových faktorů. A tak se začíná definovat metabolický syndrom. Metabolický syndrom lze snadno diagnostikovat, ale u každého jednotlivého pacienta je ho třeba hodnotit ve všech jeho souvislostech. Metabolický syndrom je stanoven na základě přítomnosti kombinace hypertenze, obezity, dyslipidemie a přítomnosti diabetes mellitus 2. typu. Kromě kombinace základních klinických poruch mohou být nalezeny další metabolické abnormality, které ukazují na závažnost patofyziologických změn způsobených tímto syndromem. Během posledních let byl syndrom rozšířen o další metabolické poruchy a poruchy fibrinolýzy. Příčiny metabolického syndromu jsou dosud nejasné. Landsberg et al určili jako primární patogenetický mechanismus inzulinovou rezistenci, Julius et al považují za rozhodující zvýšenou aktivitu centrálního sympatického nervového systému. Prevalence se pohybuje kolem 20 – 40 % v závislosti na diagnostických kritériích. Klinický význam metabolického syndromu spočívá v jeho roli při rozvoji aterosklerózy. Proto je zřejmé, že terapie metabolického syndromu musí být komplexní, základem jsou nefarmakologická opatření, která musí být ve většině případů doplněna farmakoterapií, která musí zohledňovat všechny aspekty metabolického syndromu, aby bylo dosaženo skutečně dlouhodobého kardiovaskulárního přínosu.

Klíčová slova: metabolický syndrom – inzulinová rezistence – dyslipidemie – hypertenze – obezita – kardiovaskulární onemocnění

Metabolic syndrome

Summary: Risk factors of cardiovascular disease were and still are diagnosed and treated separately. Patients with hypertension are managed by general practitioner or internist, patients with diabetes mellitus by diabetologist, patients with obesity by obesity specialist, patients with lipid disorder are followed in specialised lipid clinic and the like. Most of patients received and still receive a variety of drugs which are given to them by individual specialists. In recent years the relationships between individual risk factors are sought, even one cause, which can lead to development of most of the risk factors, not only cardiovascular risk factors but also metabolic ones, is speculated. A conception of common treatment for most of the risk factors is given. Studies are running, especially in obese patients, to find out if decreasing of weight can reach favourable influence on other risk factors. So a metabolic syndrome has started being defined. The metabolic syndrome is easy to diagnose, but it is necessary to evaluate it in all its connections in every individual patient. The metabolic syndrome is established based on the presence of combination of hypertension, obesity, dyslipidaemia and presence of type 2 diabetes mellitus. In addition to basic clinical disorders other metabolic abnormalities can be found, which indicate the importance of pathophysiological changes caused by this syndrome. In the last years other metabolic disorders and fibrinolysis disorders were added to the syndrome. Causes of the metabolic syndrome are still unknown. Landsberg et al determined the insulin resistance as a primary pathogenetic mechanism, Julius et al believe that the increased activity of central sympathetic nervous system is critical. Prevalence ranges from 20 to 40 % depending upon diagnostic criteria. Clinical significance of the metabolic syndrome consists in its role in the development of atherosclerosis. Therefore it is obvious that the therapy of the metabolic syndrome must be complex treatment based on non-pharmacological measures, which must be in most cases supplemented with pharmacotherapy and which must take into account all aspects of the metabolic syndrome to obtain really long-term cardiovascular benefit.

Key words: metabolic syndrome – insulin resistance – dyslipidaemia – hypertension – obesity – cardiovascular disease

Úvod

Metabolický syndrom v uplynulých dvou desetiletích získal řadu různých pojmenování. V důsledku diagnostických kritérií definovaných v rámci National Cholesterol Education Pro-

gram – Adult Treatment Program III (NCEP-ATP III) se zásadním způsobem zvýšila i pozornost věnovaná jednotlivým složkám tohoto syndromu a příslušným léčebným postupům [1]. Podle NCEP-ATP III je

pro diagnózu metabolického syndromu nutná přítomnost minimálně 3 z 5 diagnostických charakteristik uvedených v tab. Jednotlivé složky jsou známy jako faktory podporující aterosklerózu. Nakupení metabo-

Tab. Diagnostická kritéria SIR podle NCEP III [1] (národní vzdělávací cholesterolový program USA).

- abdominální obezita: obvod pasu muži > 102 cm, ženy > 88 cm
- triglyceridy > 1,7 mmol/l
- HDL cholesterol: muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l
- krevní tlak \geq 130/85 mm Hg
- lačná glykemie \geq 6,1 mmol/l

K diagnostice syndromu inzulinové rezistence je nutná přítomnost 3 a více kritérií.

lických poruch v rámci syndromu má největší podíl na rostoucím riziku kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí. V klinické praxi by tak mělo být ovlivněno celé spektrum kardiovaskulárních rizik.

Výskyt

Odhad prevalence metabolického syndromu zásadním způsobem závisí na použité definici, ale v každém případě dosahuje epidemických rozměrů. Při užití 5 klinických diagnostických kritérií stanovených v doporučení NCEP-ATP III je prevalence metabolického syndromu nad 20 let 20 % a nad 40 let dokonce 40 % [2]. Klinicky zjevná manifestace představuje pouze špičku ledovce. A to prognostické kritérium lačné glykemie nad 6,1 mmol/l je pouze hrubým markerem přítomnosti inzulinové rezistence ve srovnání s ostatními klinicky využitelnými ukazateli inzulinové senzitivity. Navíc klinická definice metabolického syndromu podle NCEP nezahrnuje ukazatele zánětlivých změn a poruch hemostázy. U pacientů s diagnózou metabolického syndromu byla prokázána negativní prognostická hodnota zvýšených koncentrací CRP. Důležitou roli v patogenezi kardiovaskulárních příhod u jedinců s metabolickým syndromem sehrává dále porucha fibrinolýzy (zvýšené hodnoty PAI-1) [3]. V české populaci hodnotila výskyt metabolického syndromu Cífková et al (nepublikovaná data) v náhodně vybraném 1 % vzorku obyvatel 10 českých okresů (více než 3 000 osob ve věku 25–64 let) v rámci studie MONIKA.

Prevalence IR (inzulinové rezistence), hodnocena podle ATP III, dosahovala v letech 2000 až 2001 u mužů 32 % a u žen 24,4 % bez výrazných změn proti letům 1997–1998 [4]. Prof. Svachna uvádí výskyt až 50 % v naší populaci [5].

Přesné epidemiologické údaje o metabolickém syndromu nemáme.

Patofyziologické poznámky

Landsberg et al určili jako primární patogenetický mechanismus inzulinovou rezistenci s kompenzatorní hyperinzulinemií, která by vzhledem ke stimulaci sympatického nervového systému mohla vést ke zvýšení krevního tlaku prostřednictvím zvýšení vazokonstričního tonu a zároveň zvýšení inzulinem stimulované renální reabsorpce sodíku. Další hypotézu vyslovil Julius et al, podle kterých je zvýšená centrální aktivita sympatického nervového systému primární patogenetickou změnou, kdy zvýšený sympatický tonus vede ke zvýšení srdeční frekvence, srdečního výdeje, periferní vaskulární rezistence, zvýšení tubulární reabsorpce sodíku v ledvinách a následnému zvýšení systémového krevního tlaku a rovněž metabolickým poruchám. Obezita, inzulinová rezistence, hypertenze, dyslipidemie a nově zvýšená hladina leptinu často existují společně jako metabolický syndrom. Která z těchto navzájem souvisejících abnormalit je příčinná, je zajímavá otázka. Obezita a hypertenze jsou silně pozitivně korelované v každém věku, bez ohledu na pohlaví nebo rasu [6]. Zvýšená aktivita svalových sympatických nervů

byla zjištěna u některých obézních jedinců a existuje vzrůstající uvědomění si možné patogenetické úlohy SANS u hypertenze související s obezitou [7]. Nejenže zvýšená aktivita SANS způsobuje inzulinovou rezistenci, ale hyperinzulinemie jasně zvyšuje činnost SANS. Tudíž se jedná o začarovaný kruh – zvýšená aktivita SANS – hyperinzulinemie – inzulinová rezistence, který může být důležitým patofyziologickým spojovacím článkem mezi obezitou a hypertenzí. Nový pohled na souvislost obezity, hypertenze, leptinové rezistence a hyperaktivity SANS přináší fenomén obstrukční spánkové apnoe (OSA). Obstrukční spánková apnoe je stav, který je charakterizován opakovanými epizodami zástav proudění vzduchu ve spánku, způsobenými kolapsem horních cest dýchacích během nádechu. Apnoické pauzy mají většinou délku trvání 10–30 sekund a jsou provázeny významným poklesem saturace kyslíku v arteriální krvi. Typicky bývá OSA nejfrekventovanější a nejtěžší v REM-spánku, během něž dochází k přirozenému celkovému poklesu svalového tonu. OSA těžce narušuje řízení krevního oběhu během spánku, neboť opakovaně způsobuje extrémní vzestup aktivity sympatiku. Patofyziologie aktivace sympatiku během OSA je velmi složitá a její popis přesahuje možnosti této publikace. Řečeno stručně – na vzestupu aktivity sympatiku se podílejí 3 hlavní mechanismy: a) hypoxie a hyperkapnie; b) negativní nitrohrudní tlak; c) mikroprobuzení.

Hypoxie aktivací periferních a *hyperkapnie* aktivací centrálních chemoreceptorů silně zvyšují nejen aktivitu SANS, ale i cirkulujících katecholaminů. Výsledkem je těžká vazokonstrikce v systémové a renální cirkulaci. Těžká hypoxemie může působit i vazokonstrikci v plicním řečišti. Mozek zpracovává hypoxickou hyperkapnii jako těžké ohrožení existence organismu, a proto aktivuje sympatikus jako svůj hlavní záchranný

ný systém. OSA je způsobena kolapsem horních dýchacích cest během inspiria. Organismus se však reflexně snaží prolomit odpor dýchacích cest vystupňovaným inspiračním úsilím. Generovaný *negativní nitrohruční tlak* může během OSA dosahovat hodnot až -80 cm H₂O. Během OSA dochází k těžké změně konfigurace nitrohručních struktur. To vede ke změně plnicích tlaků, levokomorového transmuralního tlaku a tlaku v aortě. Společným výsledkem je pokles srdečního výdeje, který dále prohlubuje hypoxii a hyperkapnii. OSA ukončuje *mikroprobuzení* (arousal), které aktivací kortikálních a subkortikálních struktur obnovuje svalový tonus a restituuje normální dýchání. Aktivace korových i podkorových center dále umocňuje nárůst sympatické aktivity. Ještě důležitějším efektem opakovaných mikroprobuzení je však těžké narušení architektury spánku, které vede k *chronické spánkové deprivaci*.

Hypoxie s hyperkapnií, negativní nitrohruční tlak a mikroprobuzení kombinovaným účinkem zvyšují během spánku aktivitu sympatiku k extrémním hodnotám, čímž se zcela narušuje proces řízení krevního oběhu i homeostázy organismu. Účinky dlouhodobé stimulace sympatiku lze rozdělit na kardiovaskulární a metabolické.

Kardiovaskulární účinky

Spánek hraje klíčovou roli v řízení diurnálních rytmů. OSA zcela mění regulaci krevního oběhu během spánku, což se mimo jiné manifestuje vzestupem krevního tlaku během noci [8,9]. Pacienti s OSA jsou typickými non-dipper, tedy jedinci, u kterých v nočních hodinách nedochází k poklesu krevního tlaku. Bylo prokázáno, že pacienti s OSA mají zvýšenou klidovou **srdeční frekvenci a krevní tlak**, sníženou variabilitu srdeční frekvence a baroreflexní senzitivitu srdeční frekvence a zvýšenou variabilitu krevního tlaku, což

vytváří silnou predispozici pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění [10,11]. Aktivace SANS vyvolává vazokonstrikci i v renálním řečišti, čímž dochází k narušení i renálních regulačních mechanismů. OSA může hrát důležitou roli i v patofyziologii některých forem plicní hypertenze. Opakovaná hypoxie způsobí vazokonstrikci plicního řečiště s následným chronickým vzestupem plicní vaskulární rezistence.

Metabolické účinky

Zvýšení tonu sympatiku způsobené OSA vede rovněž k aktivaci hypotalamo-hypofyzární osy s následným vzestupem plazmatických hladin kortizolu. Kortizol společně s cirkulujícími katecholaminy výrazně přispívá ke vzniku a rozvoji leptinové a inzulínové rezistence.

Leptin je pravděpodobně *antiobezitním hormonem*, což zcela logicky vyvolalo obrovský zájem o studium této molekuly a jejích účinků. Překvapením však bylo zjištění, že část obézních pacientů má hodnoty leptinu zvýšené [12]. Tyto výsledky vedly k formulování teorie *leptinové rezistence*, která je v podstatě analogií teorie inzulínové rezistence. Zjednodušeně lze říci, že podle této (zatím jednoznačně neprokázané) teorie trvalý nadměrný přísun potravy vede k chronickému zvýšení hladin leptinu, na což reaguje organismus poklesem receptorů a/nebo snížením jejich citlivosti. Konečným důsledkem je snížení odpovědi organismu na metabolické účinky leptinu. Při vzniku rezistence je k dosažení pocitu nasycení potřeba zvýšit příjem potravy a v metabolismu převládá tvorba (ukládání) tuku nad jeho odbouráváním. Nadměrný přísun kalorií společně s liponeogézi vede ke vzniku tzv. **centrální obezity**.

Inzulínová rezistence má nejen závažné metabolické důsledky, jako hyperglykemie a nadměrný přírůstek váhy, ale má také řadu negativ-

ních kardiovaskulárních účinků. Vysoká hladina inzulínu pravděpodobně přes centrální nervový systém zvyšuje aktivitu SANS s následným zvýšením srdeční frekvence a systémového krevního tlaku. Při sníženém účinku inzulínu dochází k větší utilizaci tuku ve viscerální tukové tkáni a zvýšení hladin volných mastných kyselin. Výsledkem zvýšené nabídky volných mastných kyselin je nadměrná produkce VLDL v játrech, zvýšený přesun esterifikovaného cholesterolu z HDL do VLDL lipoproteinů výměnou za TG, a tím k poklesu HDL cholesterolu a vznik vysoké aterogenních malých denzních částic LDL, jejichž hladina je určena výší triglyceridů. **Dyslipidemie** u MS má obvykle normální hladiny LDL cholesterolu.

Hlavní znaky metabolického syndromu

Abdominální obezita

Již několik desítek let je známo, že abdominální obezita souvisí se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem [14]. Novější práce prokázaly, že zvětšený obvod pasu koreluje nejen se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod, ale i s vyššími koncentracemi glykemie nalačno, zvýšenou inzulínovou rezistencí v metabolických studiích a zvýšeným množstvím abdominálního tuku, hodnoceným pomocí moderních technik včetně CT [14]. Distribuce tělesného tuku je tak lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než samotný stupeň obezity. Androidní (viscerální) obezita je typická pro muže a je charakteristická hromaděním tukových buněk v centrální abdominální oblasti, zatímco gynoidní (periferní) obezita je častější u žen s množstvím adipocytů převážně na stehnech a hýždích. Je známo, že intraabdominální tukové buňky jsou metabolicky aktivnější než periferní adipocyty a uvolňují více mastných kyselin. Zvýšené uvolňování mastných kyselin vede ke zvýšení jaterní produkce VLDL (lipoproteinů s velmi nízkou denzitou) a k hy-

pertriglyceridemii. Tato odchylka přispívá k udržování a zvýšení inzulínové rezistence.

Hlavním nástrojem určování celkové obezity se stal index tělesné hmotnosti – BMI (tělesná váha v kg dělená druhou mocninou tělesné výšky v metrech); předpokládá se, že po abdominální obezitě sehrává hodnota BMI sekundární roli v rozvoji řady metabolických rizikových procesů [15]. Když se sledoval vliv obezity (BMI) a abdominální obezity (obvod pasu nebo poměr pas/boky) na výsledný stav pacientů, byla prokázána korelace se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění i diabetu v obou případech [15,16].

Za abdominální obezitu se považuje stav, kdy obvod pasu dosahuje u žen 88 cm a více a u mužů 102 a více cm. BMI za normální se považuje 18,5–25, nadváha 25–30, obezita nad 30.

Zvýšená koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL cholesterolu

Typická dyslipidemie, která se často vyskytuje u pacientů s metabolickým syndromem, je kombinací zvýšené koncentrace triglyceridů a nízké hladiny HDL cholesterolu. V řadě studií byl prokázán vztah těchto rizikových faktorů ke zvýšenému riziku ICHS [17]. U pacientů se zvýšenými koncentracemi triglyceridů se obvykle zjišťují rovněž snížené koncentrace HDL cholesterolu a zvýšený počet malých denzních LDL částic.

Hypertriglyceridemie

Rezistence k inzulindependentnímu vychytávání glukózy vede ke kompenzatornímu zvýšení plazmatické koncentrace inzulínu a podporuje jaterní sekreci lipoproteinů s velmi nízkou denzitou (VLDL) s následnou hypertriglyceridemií [18].

HDL cholesterol

Je dobře známo, že nízká plazmatická hladina HDL cholesterolu je často spojena s hypertriglyceridemií. Tu

to skutečnost vysvětluje zvýšená aktivita cholesterylestertransferproteinu (CETP), který podporuje přenos cholesterylesterů z HDL do VLDL.

LDL cholesterol

I když kvantitativně je plazmatická hladina LDL normální, bylo prokázáno, že osoby s vysokými plazmatickými hladinami TG a nízkými hladinami HDL cholesterolu mají převahu malých denzních LDL částic. Prokázalo se, že tato abnormalita známa jako LDL typ B je spojena se zvýšeným rizikem ICHS zejména proto, že tyto LDL částice jsou schopny zvyšovat oxidaci a jsou hůře rozpoznatelné LDL receptory.

Souvislost s koncentracemi triglyceridů a HDL cholesterolu má celá řada genetických faktorů a vlivy ze zevního prostředí. Tak např. nižší koncentrace HDL cholesterolu jsou zjišťovány u kuřáků cigaret, obézních, tělesně neaktivních a také u žen užívajících androgeny nebo 17-norderiváty progesteronu. Z genetických faktorů přispívají ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu, zejména některé varianty lipoproteinové lipázy, cholesterolového transferového proteinu a další [19,20,21]. Koncentrace krevních lipidů je nejhodnější zjišťovat v období celkově dobrého pacientova stavu. Koncentrace HDL cholesterolu se ve stavu nalačno či po jídle mění minimálně, zatímco koncentrace triglyceridů se po požití jídla významně zvyšuje a diagnostická kritéria pro metabolický syndrom jsou proto založena na měření triglyceridů u osob nalačno po dobu 12 či více hodin. K poklesu koncentrace HDL cholesterolu a vzestupu koncentrace triglyceridů může přispívat řada metabolických faktorů. Příklady chorobných procesů, jež mohou být provázeny abnormalitami lipidů charakteristickými pro metabolický syndrom, jsou např. nadbytek endogenních nebo exogenních glukokortikoidů či syndrom polycystických ovarií [22]. Proto je

před zahájením léčby dyslipidemií důležité diagnostikovat ostatní přítomné chorobné stavy.

Hypertenze

Obezita a nadváha ve středním věku korelují s hodnotami krevního tlaku i s prevalencí a incidencí hypertenze [23,24]. Hypertenze se vyskytuje u 50 % diabetických pacientů [25]. Tato skutečnost, spolu s prokázanou účinností redukce krevního tlaku na méně než 130/85 mm Hg u pacientů s diabetem a u ostatních osob s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob vedla k tomu, že hypertenze byla zařazena do metabolického syndromu. Tyto závěry o potřebě snížení krevního tlaku podpořily výsledky řady studií; např. data ze studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) [26]. Hypertenze se stanovuje na základě měření krevního tlaku u pacienta v klidu a v poloze vsedě, a to vždy nejméně 3krát při nejméně 2 návštěvách ordinace. Osoby, které jsou již léčeny, splňují kritérium zvýšeného tlaku pro zařazení do kategorie metabolického syndromu i tehdy, je-li u nich naměřen tlak nižší než 130/85 mm Hg. Je třeba pečlivě sledovat reakci jednotlivých pacientů na konkrétní léčbu a zvážit další rizikové faktory než pouze krevní tlak. Např. léčba diuretiky je spojena se zhoršenou kontrolou glykemie a možností vzniku diabetu 2. typu, podávání betablokátorů může přispívat ke zvýšení váhy a vzniku diabetu; ovšem dlouhodobá bezpečnost a účinnost obou těchto skupin antihypertenziv byla prokázána v řadě studií, včetně studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), do níž bylo zařazeno více než 40 000 pacientů [27].

Porucha glukózové tolerance

Podle nových kritérií stanovených Americkou diabetologickou asociací v roce 1997 je pro diagnózu diabetes mellitus nutná lačná plazmatická

glykemie 7 mmol/l potvrzená následující den. Hodnota mezi 6,1 mmol/l a 6,9 mmol/l je definována jako porušená lačná glykemie. *Porucha glukózové tolerance je definována glykemií ve 120. min oGTT 7,8–11,1 mmol/l.* Stupeň poruchy glukózové tolerance se u inzulínrezistentních osob liší v závislosti na rozsahu ztráty účinku inzulínu in vivo a schopnosti pankreatu tuto poruchu kompenzovat. Hyperglykemie se objeví tehdy, když pacient není schopen udržet stav kompenzatorní hyperinzulinemií: první poruchou je porušená lačná glykemie nebo porucha glukózové tolerance, poté se za několik let může objevit diabetes mellitus, zejména když přetrvává stav inzulínové rezistence (např. z důvodu obezity). Vyšetření u těchto pacientů provádíme neinvazivně, včetně opakovaného glukózového tolerančního testu, měření lačné a postprandiální inzulinemie po glukózové zátěži. Každé z těchto vyšetření má určité přednosti. Stanovení inzulinemie a inzulinorezistence je zatím spíše součástí výzkumných studií než klinické praxe. Zjištění vyšších koncentrací inzulínu nalačno a postprandiálně u nediabetiků v některých studiích souvisely se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu [28]. U metabolického syndromu je důležité především měření glykemie nalačno.

Poruchy fibrinolýzy

Porucha plazmatického fibrinolytického systému způsobená zvýšením hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) je považována za koronární rizikový faktor. Koncentrace PAI-1 jsou vyšší nejen u pacientů se zjevnou ICHS, ale také u pacientů s diabetem 2. typu, hypertenzí nebo hypertriglyceridemií. Hladina PAI-1 silně koreluje se všemi parametry se vztahem k metabolickému syndromu a úprava inzulínové rezistence díky dietě, fyzické aktivitě navozuje snížení hladiny PAI-1.

Jaké jsou klinické důsledky?

Ischemickou chorobou srdeční často trpí pacienti, kteří mají kombinaci dalších chorob zahrnujících centrální obezitu, hypertenzi, porušenou glukózovou toleranci, poruchu fibrinolýzy a hypertriglyceridemie spojenou s nízkou hladinou HDL-cholesterolu [29]. Proto je zřejmé, že terapie musí zohledňovat všechny aspekty metabolického syndromu, aby bylo dosaženo skutečně dlouhodobého kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního přínosu [30,31]. U takového komplexního syndromu bychom měli dávat přednost lékům, které nabízejí celkové řešení většiny jeho aspektů.

Potřeba agresivní léčby

Nejvhodnější léčebnou strategií u metabolického syndromu je agresivní terapie dyslipidemie a inzulínové rezistence. Při ovlivnění těchto klíčových patofyziologických procesů jsou nutné i změny stravovacích návyků, úprava stravy, zvýšení tělesné aktivity, snížení tělesné hmotnosti.

Léčba klinicky zjevných poruch (dyslipidemie, hyperglykemie a hypertenze) by u pacientů s metabolickým syndromem měla být ještě intenzivnější, než jakou vyžadují současná doporučení, a to na základě celkového rizika představovaného již samotnou přítomností metabolického syndromu.

Budoucnost

Současné trendy ve výskytu a důsledcích metabolického syndromu jsou více než znepokojující. Prevalence obezity narůstá ve všech věkových kategoriích, včetně nejmladších. Pokud budou do diagnostiky metabolického syndromu zahrnuty i markery zánětu a přesnější ukazatele hodnocení inzulínové rezistence, výskyt metabolického syndromu se dále zvýší. Proto je třeba se zaměřit na změny životního stylu, tzn. úpravu stravovacích návyků, zvýšení tělesné aktivity s následným poklesem těles-

né hmotnosti atd. [32]. Je třeba upřesnit definici metabolického syndromu a definovat různé patofyziologické komponenty, určit stupeň zvýšení rizika a specifikovat farmakologickou léčbu.

Literatura

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
2. Kereiakes DJ, Willerson JT Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003; 108: 1552–1553.
3. Anand SS, Yi Q, Gerstein H et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 420–425.
4. Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49(12): 900–906.
5. Svačina Š. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2001.
6. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125–1133.
7. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993; 92: 1730–1735.
8. Moráň M, Siegelová J, Kadaňka Z. Circadian variability of blood pressure and heart rate in patients with sleep apnoea syndrome. *Česk Slov Neurol* 2000; 63: 147–151.
9. Somers VK, Dyken ME, Clary MP et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1997–1904.
10. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071–1077.
11. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9–12.
12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
13. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine,

and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51: 188–195.

14. Reaven GM „Banting lecture 1988“: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.

15. Despres JP. Abdominal obesity and risk of coronary Artery disease. *Can J Cardiol* 1992; 8: 561–562.

16. Despres JP. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452–459.

17. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.

18. Vavřková H. Dyslipoproteinémie a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2000; 46(9): 532–538.

19. Vega GL, Clark LT, Tang A et al. Hepatic lipase activity is lower in African American men than in white American men: effects of 5 flanking polymorphism in the hepatic lipase gene. *J Lipid Res* 1998; 39: 228–232.

20. Couture P, Otvos JD, Cupples LA et al. Absence of association between gene-

tic variation in the promoter of the microsomal triglyceride transfer protein gene and plasma lipoproteins in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 2000; 148: 337–343.

21. Greiner DZ, Personius BE, Andrew TC Effect of withdrawal of chronic estrogen therapy on brachial artery vasoreactivity in women with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 247–249.

22. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989–993.

23. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867–1872.

24. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104–1109.

25. Česka R. Metabolický syndrom, HDL-cholesterol, diabetická dyslipidemie a kardiovaskulární riziko. *Současná klinická praxe* 2002; 1: 5–14.

26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal re-

sults of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.

27. Pasternak RC. The ALLHAT lipid lowering trial: less is less. *JAMA* 2002; 288: 3042–3044.

28. Wilson WF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment. *Circulation* 2003; 108: 1537–1540.

29. Cífková R. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Kapitoly z kardiologie* 2002; 2: 122–139.

30. Svačina Š, Owen K, Bretšnajderová A. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.

31. Vavřková H, Ficker I, Vlachová I et al. Reavenův metabolický syndrom X v rodinách osob po předčasné ischemické cévní mozkové příhodě. *Vnitř Lék* 1993; 39: 745–754.

32. Perušičová J. Trendy soudobé diabetologie. Praha: Galén 2001.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k tisknutí: 2. 5. 2005

www.urologickelisty.cz

Kardiovaskulární choroby u nemocných s poškozenou funkcí ledvin

J. Špác

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Kardiovaskulární onemocnění jsou i přes dosažené pokroky v diagnostice a terapii stále jedním z hlavních problémů limitující osud nemocných s poškozenou funkcí ledvin a kardiovaskulární mortalita je významně ovlivňována přítomností onemocnění ledvin. Nemocní s chorobami ledvin mají významně vyšší výskyt klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS) a jsou přítomni i netradiční specifické rizikové faktory, jejichž význam a vliv na průběh kardiovaskulárního onemocnění je v různých fázích selhání ledvin různý. Farmakologická léčba těchto rizik je podstatně komplikovanější a doposud její vliv na prognózu nemocných není zcela jasný. Také diagnostika akutních forem ICHS je mnohem obtížnější a klinický průběh je ve srovnání s nemocnými bez postižení ledvin mnohem horší. Při použití moderní antiagregační a antikoagulační léčby je nutno myslet na vyšší výskyt komplikací. Zlepšení výsledků kardiovaskulární léčby u nemocných s poškozenou funkcí ledvin by mohla přinést jedině časná detekce ICHS.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění – poškození funkce ledvin – rizikové faktory

Cardiovascular diseases in patients with impaired renal function

Summary: In spite of a progress achieved in the field of diagnostics and treatment, cardiovascular diseases are still one of the major problems limiting the fate of patients with impaired renal function and cardiovascular mortality is significantly influenced by the presence of renal diseases. Patients with renal diseases have significantly higher incidence of classic risk factors for ischaemic heart disease (IHD) and there are present non-traditional specific risk factors, whose importance and influence on the course of cardiovascular disease are different in the various stages of renal failure. Pharmacological treatment of these risks is substantially more complicated and its influence on patients' prognosis is still not completely clear. Also the diagnostics of acute forms of IHD is much more difficult and the clinical course is much more worse compared to patients without renal affection. It is necessary to think about higher incidence of complications with using recent antiaggregation and anticoagulation treatments. Only early detection of IHD in patients with impaired renal function could provide the improvement in results of cardiovascular treatment.

Key words: cardiovascular diseases – impaired renal function – risk factors

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou i přes dosažené pokroky v diagnostice a terapii stále jedním z hlavních problémů limitujících osud nemocných s poškozenou funkcí ledvin a kardiovaskulární mortalita je významně ovlivňována přítomností onemocnění ledvin. Kardiovaskulární onemocnění je zodpovědné přibližně za 50 % úmrtí u nemocných s chronickým selháním ledvin a prevalence koronární aterosklerózy v této skupině nemocných může dosahovat až 73 %. Nedávné studie ukázaly, že snížené renální funkce jsou jedním z nejdůležitějších negativ-

Motto: Pohled kardiologicky orientovaného internisty – „Bez ledvin je možno žít, ale bez srdce žít nelze“

ních prognostických parametrů nejen v rozvinuté formě onemocnění (mortalita nemocných v chronickém dialyzačním programu je vysoká a dosahuje kolem 20–25 %, z toho polovina úmrtí je způsobena kardiovaskulárními příčinami), ale i u osob s mírným stupněm poškození funkce ledvin, kde je riziko vzniku závažné cévní příhody i při dosud neprokázané kardiovaskulární chorobě 2–3násobně vyšší [1,2]. Zvláště nemocní s nefropatií na podkladě diabetu

2. typu umírají na kardiovaskulární příčiny ještě před dosažením terminální fáze renálního selhávání. Ani provedená transplantace ledvin nesníží kardiovaskulární riziko na úroveň nemocných bez poškozené funkce ledvin [3]. Mortalita je způsobena výskytem srdečních infarktů, hypertrofií levé komory srdeční a srdečního selhávání.

Vztah mezi kardiovaskulárními chorobami a onemocněním ledvin je obousměrný. Zprostředkujícím prv-

Tab. 1. Tradiční a netradiční rizikové faktory.

Tradiční rizikové faktory	Netradiční rizikové faktory přítomné u CHRI
<ul style="list-style-type: none"> • vyšší věk • mužské pohlaví • hypertenze • vysoký LDL cholesterol • nízký HDL cholesterol • diabetes mellitus • kouření • nízká fyzická aktivita • menopauza • výskyt cévních onemocnění v rodině • hypertrofie levé komory srdeční 	<ul style="list-style-type: none"> • albuminurie a malnutrice • hyperhomocysteinemie • vysoký lipoprotein (a) • anémie • porušený kalcium/fosfátový metabolismus • chronické převonění • elektrolytové poruchy • oxidativní stres • chronické subklinické zánětlivé postižení • hyperkinetická cirkulace • trombogenní faktory

kem v tomto vztahu je řada rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob, z nichž největší význam má hypertenze.

Příčiny, které vedou k tak nepříznivému průběhu kardiovaskulárních onemocnění u nemocných s poškozenou funkcí ledvin, jsou následující:

1. přítomnost akcelerované a těžké formy aterosklerózy
2. přítomnost řady dalších přidružených onemocnění – anémie, postižení gastrointestinálního traktu, polyneuropatie, komplikace hypertenzního poškození
3. menší použití agresivních kardiovaskulárních léčebných metod nebo terapeutický nihilismus,
4. toxicita běžně používaných a doporučených léčebných schémat a doporučení, jejichž automatická aplikace u nefrologických nemocných často nevede k úspěchu.

Rizikové faktory u nemocných s onemocněním ledvin

Nemocní s chorobami ledvin mají významně vyšší výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, jejichž význam a vliv na průběh kardiovaskulárního i renálního onemocnění je v různých fázích selhání ledvin různý [4].

Existuje pravděpodobně i opačný vztah – nemocní s vysokým výskytem kardiovaskulárních rizikových

faktorů mají větší pravděpodobnost vzniku nového onemocnění ledvin a vzniku terminální ledvinného selhávání [5].

Biochemický profil nemocných s poškozenou funkcí ledvin je v počátečních fázích onemocnění velmi podobný jako profil nemocných s metabolickým syndromem – výskyt hypertenze, pacienti sice obvykle nemají výraznou hypercholesterolemii, ale vyšší hladiny triglyceridů a VLDL, výskyt malých denzních částic LDL a nízká hodnota HDL, a hyperfibrinogenemie.

Přítomnost hypertenze je jedním z nejvýznamnějších faktorů zvyšujících míru kardiovaskulárního rizika a progresu onemocnění směrem k renálnímu a srdečnímu selhávání a k potřebě náhrady funkce ledvin dialýzou. Nicméně chronické onemocnění ledvin je spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality a morbidity nezávisle na tradičních rizikových faktorech, jako jsou diabetes, hypertenze, dyslipidemie a kouření, protože kromě těchto faktorů se u nemocných s chorobami ledvin vyskytuje i řada netradičních rizikových faktorů.

Kromě vysoké frekvence výskytu tradičních rizikových faktorů [systémová hypertenze a zvýšená periferní cévní rezistence (na podkladě zvýšené tonu sympatiky), zvýšení hladin

AT II, endothelinu a ADMA – asymetrický dimethylarginin inhibuje syntázu oxidu dusnatého, hlavního vazodilatačního působku produkovaného endotelem, dyslipidemie] je u nemocných s pokročilým poškozením ledvinných funkcí vyšší výskyt netradičních rizikových faktorů, které se u nemocných bez onemocnění ledvin vyskytují podstatně méně. Mezi tyto faktory patří:

1. sekundární hyperparatyroidismus vedoucí k fibróze myokardu, hypertrofii LK, kalcifikacím chlopní a cév [6],
2. snížená GF s aktivací RAS systému a anémií vedoucí k objemovému přetížení a hyperkinetické cirkulaci,
3. nižší hodnota lipoproteinu (a), vyšší hladina homocysteinu a kyseliny močové, přítomnost atypických látek (např. asymetrický dimethylarginin),
4. vyšší hodnota fibrinogenu a prokoagulačních proteinů,
5. vyšší hodnota C-reaktivního proteinu a IL-6 v důsledku zvýšené oxidační zátěže s produkcí cytokinů a aktivací monocytů a adhezivních molekul [7],
6. přítomnost AV spojky se vznikem hyperkinetické cirkulace,
7. anemický syndrom a dlouhodobá léčba erythropetinem, porušený metabolismus železa s vysokou hladinou ferritinu.

Všechny tyto faktory vedou ke zvýšené zánětlivé systémové aktivitě a generalizované endoteliální dysfunkci a ateroskleróze a v pokročilém stadiu onemocnění jsou i odrazem malnutrice. Působením rizikových faktorů dochází ke zrychlení aterosklerotického procesu, remodeluje se cévní stěna, zvyšuje se podstatně její rigidita a při zvýšeném dotížení vzniká hypertrofie stěn LK. V důsledku toho mají nemocní se selháváním ledvin mnohočetné aterosklerotické postižení zahrnující periferní tepny, tepny centrálního nervového systému a koronární tepny.

Cévní léze se u nemocných s chronickým selháním ledvin liší od aterosklerózy, se kterou se setkáváme v běžné populaci, zejména vyšším zastoupením komplikovaných lézí, především kalcifikací a vyšší rigiditou cévní stěny, podobně jako diabetici. Hlavní rozdíl mezi pacienty s chronickým selháním ledvin a normální renální funkcí je tedy ve složení aterosklerotických plátů, nikoli v jejich velikosti.

U nemocných s onemocněním ledvin pravděpodobně není lineární vztah mezi klasickými rizikovými faktory, jako je mezi hypercholesterolemií a hypertenzí, a úmrtností nemocných. U nemocných s mírným stupněm chronické renální insuficience (CHRI) a u nemocných v dialyzačním programu bez známek malnutrice nebo zánětlivé aktivity vyšší hodnota cholesterolu zvyšuje mortalitu a léčba dyslipidemie by měla být vedena podobně jako u populace bez CHRI s cílem dosáhnout hodnot LDL pod 2,6 mmol/l. U nemocných v dialyzačním programu se známkami malnutrice nebo se známkami chronického systémového zánětu naopak nižší cholesterol znamená význačný rizikový faktor [8]. Tento inverzní vztah mezi hypercholesterolemií a mortalitou je způsoben a ovlivněn řadou výše uvedených netradičních rizikových faktorů a je podobný, jako bývá popisován v některých pracích u starších nemocných, u kuřáků, nemocných s mozkovými příhodami nebo srdečním selháním [9]. Nižší hodnoty cholesterolu jsou v terminálním stadiu selhání ledvin spojeny s vyšší úmrtností. U nemocných v terminálním srdečním selháním je důležité současné zhodnocení ukazatelů systémové zánětlivé odpovědi a malnutrice. Mechanismus odpovědný za tento fenomén není jasný, ale pravděpodobně se na něm podílí cytokiny zprostředkovaná odpověď při chronickém zánětlivém postižení ovlivňující lipidový metabolismus, ztrátu chuti k jídlu a snížen

produkcí albuminu. Nemocní s malnutricí, chronickou zánětlivou reakcí organismu jsou ohroženi infekcemi a normální hladina cholesterolu zlepšuje ochranu proti infekci [10].

Obecně je udáváno, že nemocní s chronickou ledvinovou nedostatečností jsou léčeni statiny méně často a indikace podávání hypolipidemické léčby jsou u nemocných se selháním ledvin někdy paušálně zpochybňovány i přes to, že 30 % nemocných se selháním ledvin má cholesterol vyšší než 5,18 mmol/l. V současnosti neexistuje doporučení pro podávání statinů u nemocných se selháním ledvin založené na „evidence based medicine“ a není ani jasné, zda dyslipidemie urychluje progresi nefropatie. Probíhající studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) zkoumá vliv agresivního snížení hodnot LDL cholesterolu pod 2,6 mmol/l i při nepřítomnosti ICHS u 6000 nemocných před zařazením do dialyzačního programu a u 3 000 nemocných v dialyzačním programu. Příznivý účinek hypolipidemické léčby statiny u nemocných po transplantaci ledviny ukázala studie ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), která prokázala ve skupině léčené fluvastatinem snížení srdečních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu [11].

Vztah mezi hodnotami krevního tlaku a mortalitou má charakter písmene U s vysokým rizikem pro vyšší i pro nižší hodnoty krevního tlaku, zvláště u nemocných s poškozenou funkcí levé komory srdeční (i když není zcela shoda, v které fázi hemodialyzační léčby hodnotit krevní tlak pro potřeby klinických studií – doporučuje se za 30 minut po skončení HD a je zde vyšší výskyt „pseudohypertenze“ v důsledku kalcifikací tepen). U nemocných v dialyzačním programu s dysfunkcí levé komory je nízká hodnota krevního tlaku známkou vysokého kardiovaskulárního rizika, na rozdíl od nemocných s normální hodnotou krevního

tlaku, kteří mají nižší kardiovaskulární riziko. Hypertrofie levé komory vyvíjející se v predialyzačním období v důsledku nedostatečně kompenzované hypertenze, vede ke vzniku koncentrické hypertrofie, a v dalším vývoji ledvinového onemocnění se na vzniku dilatace levé komory srdeční podílí anémie.

U nemocných po transplantaci ledvin se na zhoršení rizikového profilu aterosklerózy může podílet imunosupresivní terapie. Samostatným a specifickým problémem u nemocných se selháním ledvin je výskyt intrakardiálních kalcifikací, na jejichž vzniku se podílí porušený kalcio-fosfátový metabolismus související s klesající tvorbou 1,25 (OH)₂D₃ v ledvinách a chronická zánětlivá aktivita s vysokými hodnotami CRP.

Názory na vliv anémie na morbiditu se liší. Někteří autoři udávají hodnoty hemoglobinu pod 100 mg/l za rizikový faktor u chronicky dialyzovaných nemocných. U nemocných se současnými projevy ICHS je snahou udržovat hodnoty krevního obrazu výše než u nemocných bez projevů ischemie myokardu. Také léčba rekombinantním humánním erythropoetinem může kromě zlepšení anémie vést zvláště při úpravě anémie k normálním hodnotám krevního obrazu k protrombotickému účinku, který potencuje hemostatické změny během dialyzační léčby. Nelze vyloučit, že také tento účinek se může podílet na větším výskytu trombotických komplikací.

Hyperhomocysteinemie v rozmezí 25–30 μmol/l (oproti normálním hodnotám 12–15 μmol/l) je běžně popisovaným nálezem u nemocných s poškozenou funkcí ledvin. Hyperhomocysteinemie způsobuje endoteliální dysfunkci přímým poškozením endotelu nebo změnou oxidačního stavu a vyvolává patologické změny v koagulačním systému s trombotickými komplikacemi. Hladina homocysteinu je ovlivněna vitamínem B₁₂, B₆ a kyselinou listovou. U ne-

mocných v dialyzačním programu se zvyšuje riziko cévních příhod o 1 % na každý 1 $\mu\text{mol/l}$ zvýšení homocysteinu. V prospektivní studii dialyzovaných nemocných riziko cévního poškození rostlo o 1 % s každým 1 $\mu\text{mol/l}$ zvýšení homocysteinu. U nemocných bez selhání ledvin může být hladina homocysteinu snížena podáváním listové kyseliny – dávka 400–600 μg snižuje hladinu homocysteinu o 20–30 %. Naproti tomu u nemocných se selháváním ledvin je popisována rezistence na působení kyseliny listové. Byla proto zkoušena alternativní léčba s podáváním vitamínu B₁₂ nebo podávání acetylcysteinu během dialýzy, která vedla k dramatickému poklesu homocysteinu [12]. V současné době probíhají dvě klinické studie hodnotící farmakologické ovlivnění hladin homocysteinu u nemocných se selháváním ledvin – studie HOST (Homocysteinemia in Kidney and End Stage Renal Disease Study) a studie FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation) a jejich výsledky mohou ukázat náš přístup k nemocným se selháváním ledvin a hyperhomocysteinemií.

Dlouho se řada autorů domnívala, že tyto netradiční rizikové faktory u nemocných s chorobami ledvin jsou důležitější než klasické rizikové faktory a že úprava těchto toxických činitelů povede ke zlepšení kardiovaskulární prognózy nemocných. Nicméně multifaktoriální analýza z 9letého sledování 5 808 nemocných s chronickým onemocněním ledvin a bez něj ukázaly, že právě výskyt klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertrofie levé komory, kouření, systolická hypertenze, nízká fyzická aktivita a abstinence alkoholu) byl spojen s kardiovaskulární mortalitou u nemocných s onemocněním ledvin, zatímco z netradičních rizikových faktorů jen CRP a hladiny interleukinu-6 byly spojeny s vysokou kardiovaskulární mortalitou [13].

Diagnostika chronické ischemické choroby srdeční u osob s poškozenou funkcí ledvin

Klasické příznaky ischemie myokardu mají nízkou senzitivitu (nemocní se v důsledku svalové slabosti, neuropatie, kostní nemoci méně pohybují a zatěžují) a nízkou specifitu (dušnost a pseudoanginózní syndrom u převodnění, anémie, hypertenze, metabolická acidóza). V současné době je velmi častý výskyt asymptomatické těžké koronární aterosklerózy, někdy i s kritickými lézemi kmenů koronárních tepen také proto, že průměrný věk nemocných léčených pro selhání ledvin stoupá.

Již v 70. letech 20. století bylo zjištěno, že angina pectoris se může vyskytovat u mnoha (i mladých) dialyzovaných pacientů s normálním koronarografickým nálezem [14]. Příčinou byla (před zavedením léčby rekombinovaným erythropoetinem) zejména těžká anémie spojená s uremickým postižením myokardu, v současné době patří mezi příčiny tohoto stavu nedostatečná dodávka kyslíku do hypertrofického a fibrotického myokardu neefektivně využívajícího energii zřejmě i v důsledku snížené koronární rezervy.

Neinvasivní diagnostika ICHS je u nemocných s renální nedostatečností obtížnější než u nemocných bez selhání ledvin, senzitivita a specifita zátěžového EKG je nižší než 50 %, protože změny EKG křivky jsou velmi často ovlivněny hypertrofií levé komory srdeční, poruchami rovnováhy iontů, působením léků, přítomností perikardiálních výpotků. Interpretace EKG známek ischemie je proto velmi často obtížná s velkým procentem falešně pozitivních i negativních nálezů. Zátěžové EKG je obtížně proveditelné a interpretovatelné pro přítomnost hypertenzní reakce při zátěži představující často konečný bod testu a častý výskyt svalových a kloubních bolestí zabraňující dosažení dostatečné zátěže pro odhalení ischemie. Také hodnocení

změn tepové frekvence je obtížné při časté autonomní neuropatii. Poněkud lepších výsledků se dosahuje s použitím radioizotopových metod, které jsou v České republice omezeně dostupné. V literatuře jsou nejlepší výsledky dosahovány s použitím zátěžové echokardiografie. Velmi často se u nemocných se selháním ledvin vyskytuje tichá ischemie myokardu, jejíž výskyt je udáván u 1/5 až 1/4 nemocných, u diabetiků její výskyt ještě vyšší. V současné době je tak u dialyzovaných pacientů koronarografie jedinou spolehlivou metodou k průkazu přítomnosti a závažnosti koronární aterosklerózy [15]. Použití neinvasivních metod k rozpoznání ischemie musí být zváženo individuálně u každého nemocného.

Diagnostika a léčba akutního koronárního syndromu nemocných s poškozenou funkcí ledvin

V dřívějších studiích se podařilo prokázat, že zhoršená funkce ledvin je u nemocných s akutními koronárními syndromy spojena s vyšší mortalitou, což umožnilo zařadit hodnocení funkce ledvin do řady klinických postupů užívaných ke stanovení kardiovaskulárního rizika.

Akutní koronární syndrom má u nemocných se selháním ledvin velmi často atypické příznaky a průběh, mnoho příhod proběhne jako nemá ischemie a často chybí klasický anginózní syndrom. Obraz EKG křivky má i u akutních koronárních syndromů u nemocných se selháním ledvin nízkou senzitivitu a specifitu pro diagnostiku akutní ischemie.

Interpretace zvýšených hodnot biochemických markerů srdeční nekrózy je u nemocných s poškozením funkce ledvin obtížná a často kontroverzní. Tradiční biochemické ukazatele nekrózy, jako je CK-MB, myoglobin a srdeční troponiny, jsou často zvýšeny u ledvinového selhání i v nepřítomnosti srdeční ischemie.

V srdečním a kosterním svalu se nacházejí tři troponinové komplexy,

C, T a I. Srdeční troponin C je shodný s troponinem kosterního svalstva, ale srdeční troponiny TnT a TnI jsou odvozeny od genů specifických pro srdeční sval. Rozsáhlá literatura ukazuje, že zvýšení hodnoty troponinů je spojeno s nezvratným poškozením kardiomyocytů při akutních koronárních syndromech. Existuje ale řada důkazů z oblasti experimentu i klinických důkazů o tom, že zvýšení hodnot troponinů je spojeno i s reverzibilním poškozením funkce kardiomyocytů u nemocných bez akutního ischemického poškození se známky sepse, akutních mozkových příhod, terminálního selhání funkce ledvin nebo plicní embolizací. Různé toxické vlivy (např. TNF α) vedou k poškození membrány kardiomyocytu i při nepřítomnosti ischemie a k uvolnění makromolekulárních komponent buňky včetně troponinů do periferní krve [16].

Taková situace se vyskytuje u nemocných se selháním ledvin, kdy i při použití moderních typů testů ke stanovení troponinů až u 53 % nemocných se nachází vyšší hodnota TnT i bez jiných známek akutní nekrózy myokardu [17]. Troponin I bývá zvýšen jen u 7 % nemocných se selháním ledvin bez klinických známek nekrózy myokardu. Tyto rozdíly jsou vyvolány různými vlastnostmi obou troponinů v jejich buněčné distribuci, biochemických reakcích, vazbách na různé krevní proteiny a technice jejich stanovení v séru. Při diagnostice akutních koronárních syndromů klinická interpretace zvýšených hodnot troponinů není u nemocných s poškozenou funkcí ledvin tak jednoznačná a je nutno na ni nahlížet v celkovém klinickém obrazu nemocného.

Problémem je i používání angiografických vyšetřovacích metod, protože radiokontrastem vyvolaná nefropatie po podání větších dávek kontrastní látky je zvláště u nemocných s diabetickou nefropatií závažnou komplikací vedoucí k akutnímu se-

lhání ledvin. Přesný mechanismus, který vede k poškození ledvin při kontrastním vyšetření, není znám, ale předpokládá se kombinace přímé tubulární toxicity, sníženého krevního průtoku a osmotického účinku. V prevenci radiokontrastem vyvolané nefropatie je významná péče o dostatečnou hydrataci před výkonem (1 ml/kg 1/2 FR 12 hodin před výkonem a po výkonu) a zkouší se podávání p.o. acetylcysteinu [18].

To, že nemocní v konečném stadiu selhávání ledvin mají horší prognózu po AIM (mortalita je 5krát vyšší), je všeobecně známo, ale méně je známo, že nemocní s mírným až středním stupněm ledvinné nedostatečnosti mají 2–3krát vyšší mortalitu po AIM. Jejich mortalita je vyšší a kontinuálně se zvyšuje s hladinou kreatininu [19].

Nemocní s poškozenou funkcí ledvin jsou méně často léčeni reperfučními technikami a méně často jsou v jejich léčbě použity ACE inhibitory, aspirin a beta-blokátory a IIb/IIIa blokátory [20,21,22]. Při agresivním způsobu léčby mají nadále zvýšené riziko ve srovnání s nemocnými bez poškozené funkce ledvin. Po proběhlém infarktu se mortalita plynule zvyšuje se stoupající hodnotou kreatininu nebo kreatininové clearance jako nezávislý faktor na ostatních rizikových faktorech, dosahující za 2 roky ve skupině s nejtěžším ledvinným poškozením mortality téměř až 50 % [23].

Revaskularizace myokardu zlepšuje kvalitu života nemocných se selháváním ledvin, umožňuje často provedení transplantace ledvin a snad vede i k prodloužení života [24], přičemž lepších výsledků je podle analýzy registračních studií dosaženo s použitím CABG (2letá mortalita 32 %) ve srovnání s PTCA (2letá mortalita 52 %) [25]. Nemocní jsou po provedené PTCA vysoce ohroženi vznikem restenózy, která se vyskytuje až v 80 % a i při použití stentů je PTCA spojena s nutností opakované

revaskularizace ve 35 % [26]. Asi u 3 % může dojít po PTCA ke zhoršení ledvinových funkcí a tito nemocní mají významně horší životní prognózu s úmrtností za 1 rok 12 % a během 5 let 46 % oproti nemocným bez progresu ledvinových funkcí [27]. Ledvinné selhání je rizikovým faktorem pro chirurgický revaskularizační výkon a je u dialyzovaných nemocných spojena s významně vyšší mortalitou (jak perioperační, která dosahuje kolem 8 %, tak i následnou – jednoletá mortalita 23 % a dvouletá mortalita 38 %) [28].

Nejsou ale k dispozici žádná data z randomizovaných studií a chybí i data vztahující se k nemocným se selháním ledvin v predialyzační fázi onemocnění.

Farmakokinetika řady léků používaných v léčbě akutních koronárních syndromů je změněna. Výběr a dávkování léčiv musí respektovat způsob eliminace a úroveň filtrační funkce ledvin. Selhání ledvin snižuje clearance IIb/IIIa blokátorů, nízkomolekulárních heparinů a přímých inhibitorů trombinu. Pokles glomerulární filtrace je spojen se zvýšeným výskytem krvácení při použití IIb/IIIa blokátorů, ale i přes tuto komplikaci vede léčba IIb/IIIa blokátory ke zlepšení prognózy nemocných [29]. Při antikoagulační léčbě nízkomolekulárními hepariny (LMWH), jejichž terapeutická účinnost se běžně nemonitoruje, se u nemocných se selháním ledvin často setkáváme s krvácivými komplikacemi [30,31]. LMWH se vylučují ledvinami, proto někteří autoři doporučují u těchto nemocných stanovovat hladiny faktoru anti-X, nebo spíše používat v antikoagulační léčbě nefrakcionovaný heparin, jehož účinnost je kontrolována běžně dostupným aPTT a při krvácivé komplikaci je možno jeho účinek rychle neutralizovat. Z IIb/IIIa blokátorů se doporučuje podávat jen abciximab, který je odstraňován retikuloendotelovým systémem a v observačních studiích by-

Tab. 2. Antiagregační a antikoagulační léčba u selhání ledvin.

Látka	Způsob eliminace	Přízpůsobení dávky	Poznámka
• aspirin	ledviny a játra	ne	
• ticlopidin	játra	ne	
• clopidogrel	játra	ne	
• heparin a LMWH	ledviny	ano	zvláště LMWH
• abciximab	RES	ne	
• tirofiban	ledviny	ano	poloviční dávka, lze dialyzovat
• eptifibatid	ledviny	ano	nehodný u CHRI

lo popsáno jeho bezpečné použití u nemocných s dysfunkcí ledvin. Nedostatečné úpravy dávky antikoagulačně nebo antiagregačně působících látek u nemocných se selháním ledvin vede ke vzniku krvácivých komplikací, které snižují terapeutický prospěch z léčby těmito přípravky (tab. 2).

Nemocní s poškozenými ledvinovými funkcemi jsou vysoce riziková populace nedostatečně léčená a ani agresivní medikace nesnižuje rizika nepříznivého průběhu kardiovaskulárního onemocnění. Možností ke zlepšení výsledků kardiovaskulární léčby by mohla být časná detekce ICHS u těchto nemocných a zahájení agresivní léčby v časnější fázi onemocnění a nikoliv v pozdních stadiích, s kterými se většinou setkáváme nyní. Dobrá spolupráce nefrologa a kardiologa je v dnešní atomizované medicíně nezbytnou podmínkou pro zlepšení osudu nemocných.

Literatura

- Walsh CR, O'Donnell ChJ, Camargo CA et al. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 1003–1011.
- Funiaková M, Funiaková S, Ježíková A et al. Příčiny hospitalizací u chronicky hemodialyzovaných pacientů. *Vnitř Lék* 2004; 50(2): 213–217.
- Teplan V, Stříbrná J, Hanzal V et al. Hypertenze a kardiovaskulární onemocnění po transplantaci ledviny. *Cor et Vasa* 2004; 10: 467–473.
- Tesař V. Kardiovaskulární komplikace u pacientů s chronickou renální insufi-

ciencí a chronickým selháním ledvin. *Vnitř Lék* 2003; 49: 383–387.

- Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.
- Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal* 2003; 24: 2054–2060.
- Muntner P, Hamm LL, Kusek JW et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9–17.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol and mortality in dialysis patients, role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451–459.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *JACC* 2004; 43: 1439–1444.
- Ravnskov U. Inflammation, cholesterol levels, and risk of mortality among patients receiving dialysis. *JAMA* 2004; 291: 1833–1834.
- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
- Sholze A, Rinder Ch, Beige J et al. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2004; 109: 369–374.
- Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737–1745.
- Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA et al. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1979; 16: 600–611.
- Zemánek D et al. Koronarografické vyšetření u pacientů v pravidelném DL před transplantací ledvin. *Cor Vasa* 2003; 45(Suppl): 3.
- Amman P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndrome. *JACC* 2003; 41: 2004–2009.
- Diris JHC, Hackeng ChM, Kooman JP et al. Impaired Renal Clearance Explains Elevated Troponin T Fragments in Hemodialysis Patients. *Circulation* 2004; 109: 23–25.
- Baker SR, Wragg A, Kumar S et al. A rapid protocol for the prevention of contrast induced renal dysfunction: The RAPPID Study. *JACC* 2003; 41: 2114–2118.
- Shlipak MG, Heldenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555–562.
- Townsend RR. Cardiac mortality in chronic kidney disease: a clearer perspective. *Ann Intern Med* 2002; 137: 615–616.
- Shlipak MG, Heldenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555–562.
- Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563–570.
- Gibson DM, Pinto DS, Murphy SA et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *JACC* 2003; 42: 1535–1543.
- Zemánek D, Málek I, Pirk J. Střednědobé výsledky dialyzovaných pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor Vasa* 2002; Suppl 4: 137.
- Szczech LA, Crowley E, Brooks MM et al. For BARI investigators. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 2002; 105: 2253–2258.
- Herzog ChA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients

in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106: 2207–2211.

27. Rihal ChS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.

28. Zemánek D, Málek I, Pirk J. Střednědobé výsledky dialyzovaných pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor Vasa* 2002; Suppl 4: 137.

29. Freeman RV, Mehta RH, Badr WA et al. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *JACC* 2003; 41: 718–724.

30. Bastani B, Gonzalez E. Prolonged anti-factor X level in a patient with moderate renal insufficiency receiving enoxaparin. *Am J Nephrology* 2002; 22: 403–404.

31. Sarah A, Spinler I, Stephanie M et al. Safety and efficacy of unfractionated he-

parin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *American Heart Journal* 2003; 46: 33–41.

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: jiri.spac@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2005

Přijato k otištění: 2. 5. 2005

www.mednews.cz

Vývoj doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze

J. Špinar¹, J. Vítovec²

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jirí Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: V roce 2003 byla vydána nová evropská i americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, na která navazují v roce 2004 česká a britská doporučení. Jednotlivá doporučení jsou si velmi podobná, přesto však existují rozdíly. Česká společnost pro hypertenzi přijala evropskou klasifikaci s třemi předstupni hypertenze (optimální, normální a vysoký normální krevní tlak), třemi stupni hypertenze a izolovanou systolickou hypertenzí jako samostatnou jednotkou. V léčbě hypertenze je kladen důraz na normalizaci krevního tlaku a na kombinaci léčby podle přidružených onemocnění.

Klíčová slova: doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze – optimální krevní tlak – normální krevní tlak – vysoký normální krevní tlak – hypertenze – izolovaná systolická hypertenze – léčba hypertenze – kombinaci léčba hypertenze

The development of guidelines for diagnostics and treatment of hypertension

Summary: In the year 2003 new European and American guidelines for diagnostics and treatment of hypertension were issued followed by Czech and British guidelines in the year 2004. The individual guidelines are very similar, nevertheless differences exist. Czech Society of Hypertension accepted the European classification with three stages of prehypertension (optimal, normal and high normal blood pressure), three stages of hypertension and isolated systolic hypertension as the independent entity. Normalisation of blood pressure and combination treatment of associated diseases is emphasised in the treatment of hypertension.

Key words: guidelines for diagnostics and treatment of hypertension – optimal blood pressure – normal blood pressure – high normal blood pressure – hypertension – isolated systolic hypertension – treatment of hypertension – combination treatment of hypertension

Hypertenze je nejčastější onemocnění ve vyspělých zemích. Její výskyt je udáván různě v závislosti na geografických a etnických podmínkách, ale i v závislosti na klasifikaci hypertenze [5]. Od roku 2003 již všechna mezinárodně respektovaná doporučení uznávají za hypertenzi krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg [1,2,8,9] a neplatné jsou tedy údaje o výskytu hypertenze s kritériem $160/95$ mm Hg a více, což je většina epidemiologických i intervenčních studií a průzkumů z 20. století, včetně dat framinghamských. Hodnoty $140/90$ mm Hg a více platí pro všechny osoby starší 18 let a pro diagnózu je dostačují jedna zvýšená hodnota (systolický nebo diastolický krevní tlak) zjištěná minimálně při 2 návštěvách při opakovaném měření. Pro osoby mladší 18 let je za hy-

pertenzi považována hodnota větší než 95. percentil pro daný věk [3,4]. Za použití těchto kritérií můžeme hypertenzi nalézt asi u 5 % osob v rozmezí 20–30 let, asi u 30–40 % osob kolem 50 let a u > 60 % osob nad 65 let. Celkově to znamená asi 1 500 000 hyperteniků v České republice.

Vývoj klasifikace hypertenze ukazuje tab. 1.

Doporučení ESH/ESC z roku 2003, které převzala i Česká republika, Velká Británie a pravděpodobně většina zemí Evropské unie, ukazuje tab. 2 [1,8,9].

Doporučení Joint National Committee No VII (americká doporučení) ukazuje tab. 3.

Pro zařazení do jednotlivého stupně klasifikace je rovnocenná hod-

nota systolického a diastolického krevního tlaku a rozhodující je ta hodnota, která je vyšší. Krevní tlak $170/90$ mm Hg a $150/100$ mm Hg tedy v obou případech je 2. stupeň hypertenze dle doporučení ESH/ESC.

Při pohledu na obě doporučení můžeme konstatovat, že to, co je v Evropě optimální, je v Americe normální, a to, co je v Evropě normální a vysoce normální, je v Americe prehypertenze. Americká doporučení „neuznávají“ izolovanou systolickou hypertenzi a nemají třetí stupeň hypertenze (tab. 4).

Výška krevního tlaku má zásadní význam pro stratifikaci rizika a z toho vyplývající strategii pro zahájení léčby (obr. 1 a 2). Průměrné riziko je riziko v populaci bez hypertenze, nízké riziko je pravděpodobnost vzniku

Tab. 1. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze.

Doporučení	Rok	Klasifikace hypertenze
• JNC I	1977	dTK ≥ 105 mm Hg = hypertenze dTK 90–104 mm Hg – zvažuj léčbu dTK < 90 mm Hg = normotenze
• JNC II	1980	dTK < 90 mm Hg = normotenze
• JNC III	1984	3 stupně hypertenze – mírná
• JNC IV	1988	– střední – těžká
• JNC V	1993	3 stupně normotenze – vysoce normální – normální – optimální 4 stupně hypertenze – mírná – středně těžká – těžká – velmi těžká
• WHO/ISH	1993	$< 140/90$ mm Hg = normotenze 140–159/90–95 mm Hg = hraniční hypertenze 140–179/90–105 mm Hg = mírná hypertenze $\geq 180/105$ mm Hg = středně těžká a těžká hypertenze ≥ 160 a < 90 mm Hg = izolovaná systolická hypertenze
• JNC VI	1997	3 stupně normotenze 3 stupně hypertenze
• WHO/ISH	1999	3 stupně normotenze 3 stupně hypertenze ≥ 140 a < 90 mm Hg = izolovaná systolická hypertenze 140–149/90–94 mm Hg = hraniční hypertenze 140–149/ < 90 mm Hg = hraniční ISH
• ESH/ESC JNC VII	2003	Evropa: 3 stupně normotenze, 3 stupně hypertenze, ISH (tab. 2), Amerika: 2 stupně normotenze, 2 stupně hypertenze (tab. 3)
• GB + ČR	2004	přebírají evropskou klasifikaci

JNC – Joint National Committee, WHO – Světová zdravotnická organizace,
ISH – Mezinárodní společnost pro hypertenzi, ESH – Evropská společnost pro hypertenzi,
ESC – Evropská kardiologická společnost, GB – Velká Británie, ČR – Česká republika,
ISH – izolovaná systolická hypertenze

Tab. 2. Klasifikace hypertenze dle doporučení ESH a ESC z roku 2003.

kategorie	Krevní tlak v mm Hg	
	systolický	diastolický
• optimální TK	< 120	< 80
• normální TK	120–129	80–84
• vyšší normální TK	130–139	85–89
• mírná HT – 1. stupeň	140–159	90–99
• střední HT – 2. stupeň	160–179	100–109
• těžká HT – 3. stupeň	≥ 180	≥ 110
• izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

kardiovaskulární komplikace (fatální i nefatální) < 15 % do 10 let, střední riziko 15–20 %, vysoké riziko 20 až 30 % a velmi vysoké riziko > 30 %.

Základním nedostatkem obou klasifikací je:

1. stanovení doby, kdy má být měření provedeno;
2. použití klasifikace u již léčeného hypertonika.

Ad 1. Klasifikace předpokládá měření ráno v ambulanci lékaře, opakovaně a na obou pažích, výslednou hodnotou je průměr měření. V klinické praxi však není možno všechny hypertoniky kontrolovat pouze ráno. Velké množství hypertenzních poraden je v odpoledních hodinách, pro pracovní vyčizené osoby by možná byly vyhovující i podvečerní hodiny. Na obr. 3 ukazujeme hodnoty krevního tlaku jednoho lékaře, který si ráno naměřil hypertenzní hodnoty, proto se celý den každou celou hodinu kontroloval. Během tohoto dne si diagnostikoval 5krát izolovanou systolickou hypertenzi, 4krát druhý stupeň hypertenze, 3krát první stupeň hypertenze, 2krát vyšší normální tlak a 3krát tlak normální.

Ad 2. Klasifikace hypertenze má pro hypertonika význam pouze jedenkrát v životě, a to před zahájením léčby, kdy se rozhoduje o strategii zahájení léčby. Jakmile je hypertonik léčen, nemá daná klasifikace žádnou cenu. Naší snahou je, aby všichni léčení hypertonici měli TK $< 140/90$ mm Hg a pohybovali se v hodnotách normotenze.

Strategie léčby hypertenze zahrnuje farmakologická i nefarmakologická

Tab. 3. Klasifikace hypertenze dle doporučení JNC VII z roku 2003.

kategorie	Krevní tlak v mm Hg	
	systolický	diastolický
• normální TK	< 120	< 80
• prehypertenze	120–139	80–89
• 1. stupeň	140–159	90–99
• 2. stupeň	≥ 160	≥ 100

Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	Normální sTK 120–129 <i>nebo</i> dTK 80–84	Vysoký normální sTK 130–139 <i>nebo</i> dTK 85–89	Stupeň 1 sTK 140–159 <i>nebo</i> dTK 90–99	Stupeň 2 sTK 160–179 <i>nebo</i> dTK 100–109	Stupeň 3 sTK ≥ 180 <i>nebo</i> dTK ≥ 110
žádné další RF	průměrné riziko	průměrné riziko	nízké přídatné riziko	střední přídatné riziko	vysoké přídatné riziko
1–2 RF	nízké přídatné riziko	nízké přídatné riziko	střední přídatné riziko	střední přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko
≥ 3 RF nebo poškození cílových orgánů nebo diabetes	střední přídatné riziko	vysoké přídatné riziko	vysoké přídatné riziko	vysoké přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko
přidružená onemocnění	vysoké přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko	velmi vysoké přídatné riziko

Obr. 1. Stratifikace rizika dle ESC/ESH 2003.

Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	Normální sTK 120–129 <i>nebo</i> dTK 80–84	Vysoký normální sTK 130–139 <i>nebo</i> dTK 85–89	Stupeň 1 sTK 140–159 <i>nebo</i> dTK 90–99	Stupeň 2 sTK 160–179 <i>nebo</i> dTK 100–109	Stupeň 3 sTK ≥ 180 <i>nebo</i> dTK ≥ 110
žádné další RF	žádná intervence TK	žádná intervence TK	režimová opatření	intenzivní režimová opatření	farmakoterapie a intenzivní režimová opatření
1–2 RF	režimová opatření	režimová opatření	intenzivní režimová opatření	intenzivní režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
≥ 3 RF nebo poškození cílových orgánů nebo diabetes	intenzivní režimová opatření	farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
přidružená onemocnění	intenzivní režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření

Obr. 2. Stratifikace léčebných postupů dle ESC/ESH 2003.

ká opatření, správné zahájení a vedení léčby [1,9]. V nefarmakologických přístupech nejsou zásadní změny, nadále platí, že základem je správná životospráva s omezením solení, optimální tělesnou hmotností, dostatkem pohybu a omezením léků zvyšujících krevní tlak. Zákaz kouření platí vždy a platí i pro doutníky a dýmky. Ve farmakologických opatřeních se upřesnila doba, kdy zahájit léčbu a změnil se i názor na základní antihypertenziva a jejich kombinace [1,6,9].

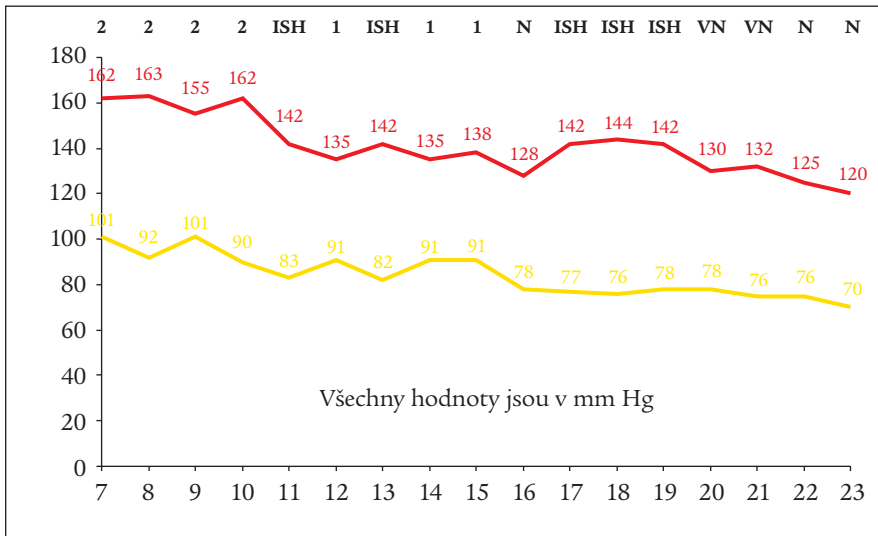
V současné době máme 3 rovnocenné strategie zahájení a vedení léčby hypertenze (obr. 4).

Tab. 4. Srovnání evropských a amerických doporučení.

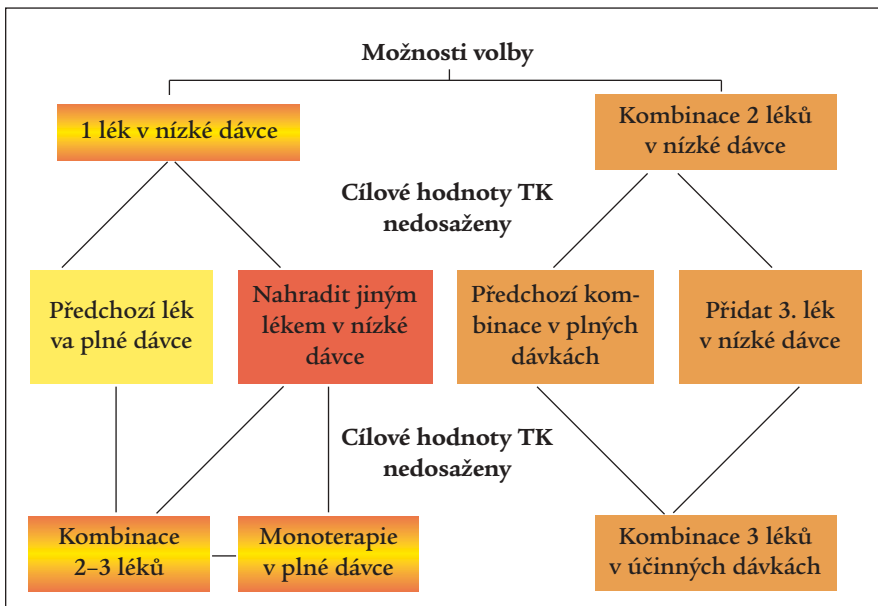
Hodnota TK (mm Hg)	Evropská doporučení	Americká doporučení
< 120/80	optimální	normální
120–129/80–84	normální	prehypertenze
130–139/84–89	vysoce normální	
140–159/90–99	1. stupeň	1. stupeň
160–179/100–109	2. stupeň	2. stupeň
≥ 180/110	3. stupeň	
≥ 140 a < 90	izolovaná systolická hypertenze	1. nebo 2. stupeň

Strategie INCREASE (zvyšování): byla velmi populární v 70. a 80. letech minulého století a je založena

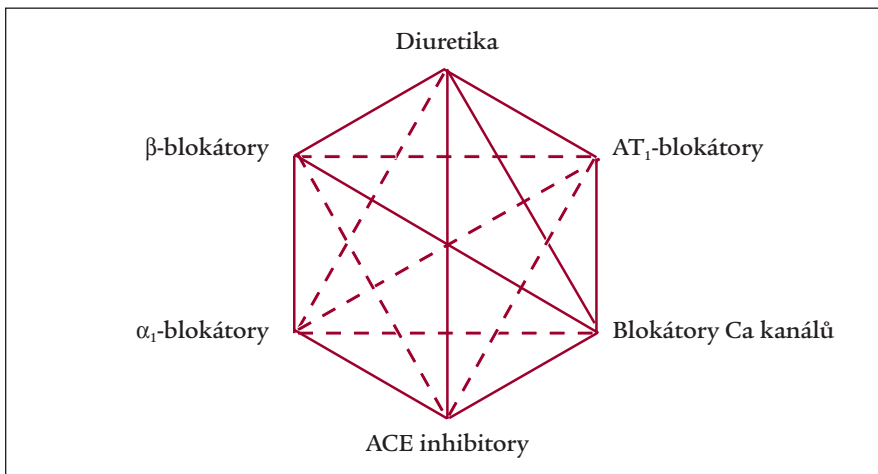
na výběru vhodné lékové skupiny (viz níže) a konkrétní lék je nasazen v malé až střední dávce a podle hod-



Obr. 3. Hodnoty krevního tlaku při selfmonitoringu.



Obr. 4. Strategie léčby hypertenze. Žlutě – strategie INCREASE, červeně – strategie SWITCH, oranžově – strategie LOW DOSE COMBINATION.



Obr. 5. Základní antihypertenziva a jejich kombinace dle ESC/ESH 2003.

not krevního tlaku je titrován do dávky maximální, teprve potom je přidáván druhý lék, který je postupně titrován [7]. Tato strategie může být u některých nemocných vhodná (např. titrace ACEI u diabetiků). Jednoznačně odmítnout ji musíme u diuretik, kde zvyšování dávky vede především ke zvýšení nežádoucích účinků a jen minimálně ke zvýšení krevního tlaku. Obecně se odhaduje, že pro většinu antihypertenziv je 50 % dávka zodpovědná za 80 % účinku.

Strategie SWITCH (záměny): byla populární především v Evropě v 90. letech 20. století. Pokud se malá či střední dávka jedné skupiny antihypertenziv neosvědčila, je zaměněna za jinou skupinu. Tato záměna se doporučuje 1–2krát, pak přistupujeme k titraci dávek, a teprve třetím krokem je kombinace antihypertenziv. Tato zdánlivě logická strategie má nevýhodu v tom, že se můžeme „ošidit“ o lékovou skupinu, kterou jsme primárně vybrali jako nejvhodnější, protože byla nedostatečně účinná. Např. o ACE inhibitor u ischemiků či diabetiků, u nichž moderní genetika ukazuje, že tlaková odpověď na ACEI by mohla být předpověditelná z genotypu. Tato strategie se zdá být výhodná u nekomplikované hypertenze bez vedlejších onemocnění, u níž hledáme nejúčinnější antihypertenzivum. Tuto teorii by do budoucna mohl výrazně zkvalitnit rozvoj genetiky.

Strategie LOW DOSE COMBINATION (kombinace malých dávek): objevuje se nově na začátku 21. století. A má 2 základní varianty:

Varianta 1: léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole přidáváme další lékovou skupinu. Není-li za dvojkombinace dostatečná kontrola krevního tlaku, můžeme dávky titrovat nebo přidat třetí lékovou skupinu. Základem kombinací léčby by měla být malá až střední dávka diuretika (thiazid nebo indapamid).

Tab. 5. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze.

Doporučení	Rok	Hlavní myšlenka
• JNC I	1977	vysoká dávka diuretika
• JNC II	1980	vysoká dávka diuretika
• JNC III	1984	malá dávka diuretika či betablokátoru
• JNC IV	1988	malá dávka diuretika či betablokátoru (ACEI a Ca blokátory jsou další možné léky)
• JNC V	1993	diuretika a betablokátor jsou léky první volby, ACEI a Ca blokátory jsou další možné léky; titrace jednoho léku je preferována
• WHO/ISH	1993	používáme 7 skupin antihypertenziv (diuretika, betablokátor, ACE inhibitory, blokátory vápníkového kanálu, blokátory alfa receptorů, centrální sympatolytika a přímé vazodilatátory); diuretika a betablokátor jsou léky první volby; je-li jedna skupina neúčinná, použijeme jinou
• JNC VI	1997	„léčba šitá na míru“ – diuretika a betablokátor jsou léky první volby, ACEI a Ca blokátory jsou možné léky; kombinace antihypertenziv má být 2. krok
• WHO/ISH	1999	„léčba šitá na míru“ – diuretika, betablokátor, ACE inhibitory, Ca blokátory, AII antagonisté a alfablokátory jsou rovnocenné
• ESH/ESC	2003	„kombinační léčba šitá na míru“ – diuretika, betablokátor, ACE inhibitory, Ca blokátory a AII antagonisté jsou rovnocenné
• JNC II	2003	„kombinační léčba šitá na míru“ – diuretika jsou na prvním místě
• GB + ČR	2004	přebírá ESC/ESH-doporučení

JNC – Joint National Committee, WHO – Světová zdravotnická organizace, ISH – Mezinárodní společnost pro hypertenzi, ESH – Evropská společnost pro hypertenzi, ESC – Evropská kardiologická společnost, GB – Velká Británie, ČR – Česká republika.

Tab. 6. Indikace a kontraindikace základních lékových skupin.

Léková skupina	Indikace	Kontraindikace jasná	možná
• diuretika (thiazidová)	srdeční selhání, starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze	dna	gravidita
• diuretika (kličková)	renální selhání srdeční selhání		
• diuretika (antagonisté aldosteronu)	srdeční selhání po infarktu myokardu	renální selhání hyperkalemie	
• betablokátor	angina pectoris, po infarktu myokardu, srdeční selhání, tachyarytmie	astma bronchiální obstrukční plicní choroba AVB II.–III. st.	periferní cévní onemocnění, glukózová intolerance, sportovci
• kalcioví antagonisté (dihydropyridiny)	starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze, periferní cévní onemocnění, stenózy karotidgravidita		tachyarytmie srdeční selhání
• kalcioví antagonisté (verapamil, diltiazem)	angina pectoris, stenózy karotid, SV tachykardie	AVB II.–III. st. srdeční selhání	
• ACE inhibitory	srdeční selhání, dysfunkce levé komory, po infarktu myokardu, DM1T, proteinurie	gravidita, hyperkalemie, oboustranná stenóza renálních tepen	
• AII antagonisté	DM2T, diabetická mikroalbuminurieproteinurie, kašel po ACE-I	gravidita, hyperkalemie, oboustranná stenóza renálních tepen	

Tato varianta je vhodná pro 1. stupeň hypertenze (TK < 160/100 mm Hg).

Varianta 2: léčbu zahajujeme ihned dvojkombinací malých až středních

dávek. V dvojkombinaci by nemělo chybět diuretikum, výhodné je použít kombinované preparáty v jedné tabletce (zlepšení compliance). Tato

varianta je vhodná pro 2. a 3. stupeň hypertenze (TK ≥ 160/100 mm Hg).

Strategie LOW DOSE COMBINATION je podpořená především fak-

Tab. 7. Léčba hypertenze podle přidruženého onemocnění.

Nemoc nebo stav	Lék volby	Kombinace volby	Nevhodný lék
• diabetes mellitus I. typu	ACEI AIIA CAA	ACEI + CAA AIIA + CAA	diuretika
• diabetes mellitus II. typu	AIIA ACEI CAA	AIIA + CAA ACEI + CAA	diuretika
• hyperlipidemie	CAA ACEI AIIA	ACEI + CAA AIIA + CAA	diuretika betablokátory
• hyperurikemie	AIIA ACEI CAA	AIIA + CAA ACEI + CAA	diuretika betablokátory
• renální insuficience	ACEI AIIA CAA	AIIA + CAA ACEI + CAA	betablokátory
• stenóza renální tepny	CAA		ACEI AIIA
• stáří	DHP diuretika	DHP + diuretika	ACEI AIIA
• izolovaná systolická hypertenze	DHP diuretika	DHP + diuretika	ACEI AIIA
• ischemická choroba srdeční	ACEI betablokátory	ACEI + betablokátory	diuretika
• srdeční selhání	ACEI AIIA betablokátory diuretika	ACEI + betablokátory AIIA + betablokátory	verapamil
• angina pectoris	betablokátory CAA ACEI	betablokátory + DHP betablokátory + ACEI	diuretika
• arytmie	betablokátory verapamil	betablokátory + ACEI verapamil + ACEI	diuretika
• bronchitida, astma bronchiale	CAA AIIA	CAA + AIIA	betablokátory
• hepatopatie	diuretika	diuretika + ACEI	
• cévní onemocnění včetně TIA	ACEI CAA	ACEI + CAA	betablokátory diuretika
• ischemie dolních končetin	ACEI CAA	ACEI + CAA	betablokátory
• těhotenství	betablokátory metyldopa	betablokátory + metyldopa	diuretika ACEI
• depresivní stavy	ACEI CAA	ACEI + CAA	betablokátory
• vředová choroba	CAA ACEI	ACEI + CAA	
• obezita	ACEI CAA	ACEI + CAA	betablokátory diuretika
• plicní hypertenze	CAA ACEI	ACEI + CAA	betablokátory
• mladí pacienti	ACEI CAA betablokátory	ACEI + CAA	diuretika
• poruchy erekce	ACEI CAA	ACEI + CAA	betablokátory diuretika

Tab. 8. Doporučení JNC VII pro zahájení léčby hypertenze.

Klasifikace hypertenze	Modifikace životního stylu	Bez přidružených onemocnění a postižení orgánů	S přidruženými onemocněními či postižením orgánů
• normální (< 120/80 mm Hg)	doporučit	bez farmakoterapie	bez farmakoterapie
• prehypertenze (120–139/80–89 mm Hg)	ANO	bez farmakoterapie	ANO – výběr podle komplikace
• stupeň 1 (140–159/90–99 mm Hg)	ANO	thiazidové diuretikum	ANO – výběr podle komplikace
• stupeň 2 (> 160/100 mm Hg)	ANO	dvojkombinace thiazidové diuretikum + ACEI nebo ARB nebo CAA, nebo BB	dvojkombinace – výběr podle komplikace

tem, že k dosažení normalizace krevního tlaku je potřeba u 70–90 % hyperteniků kombinace dvou a více preparátů a že pokles krevního tlaku při střední dávce monoterapie činí asi 10 % výchozí hodnoty, a tedy při vstupním TK $\geq 160/100$ mm Hg je pravděpodobnost normalizace monoterapií minimální. Zavedení kombinovaných preparátů (Accuzide, Enap H, Enap HL, Inhibace plus, Lozap H, Lorista H, Tarka a další) tuto strategii významně zkvalitnilo.

Vývoj názorů na léčbu hypertenze dle jednotlivých doporučení ukazuje tab. 5.

Základní strategie zahájení léčby hypertenze dle ESH/ESC ukazuje a je založena na výšce krevního tlaku a posouzení rizikových faktorů, přidružených onemocněních a postižení cílových orgánů. Pro monoterapii máme k dispozici 5 základních skupin antihypertenziv, které můžeme kombinovat (obr. 5): alfablokátory uvedené na obrázku nejsou pro monoterapii vhodné a používáme je pouze do kombináční léčby. Plné čáry označují kombinace vhodné, přerušované čáry kombinace méně vhodné.

Každá léková skupina má svou jasnou indikaci, jasnou a možnou kontraindikaci (tab. 6).

Tab. 7 shrnuje současná doporučení pro výběr farmakoterapie hypertenze podle přidružených onemocnění.

Americká doporučení (JNC VII) mají několik odlišností od evropských (tab. 8). Především je to mnohem větší důraz kladený na diuretika. Diuretika jsou dle těchto doporučení vhodným lékem k monoterapii pro většinu nemocných a neměla by chybět v žádné kombinaci. Z toho vyplývá i jiné doporučení dvojkombinací, kdy je za vhodný pro dvojkombinaci považován ACEI nebo ARB nebo Ca-blokátor nebo betablokátor, všechna v kombinaci s diuretikem.

Tato doporučení jasně říkají, že při TK $> 20/10$ mm Hg nad normu máme zvažovat zahájení léčby dvojkombinací.

Britská doporučení se ve většině bodů shodují s doporučeními ESC/ESH. Jako v jediných je zde však uvedeno doporučení pro léčbu hypertenze, která není provázena žádným doprovodným onemocněním či postižením cílových orgánů. Zde je doporučeno u bělochů pod 55 let zahájit léčbu ACE inhibitorem nebo betablokátorem, nad 55 let diuretikem či kalciovým blokátorem. U černochů zahajujeme vždy diuretikem či kalciovým blokátorem.

Závěr

Komplikovaná evropská klasifikace hypertenze má význam pouze pro zahajování léčby a nelze ji použít u lé-

čeného hypertonika. Z pohledu zahájení léčby je 3. stupeň nadbytečný, stejně tak pojem izolovaná systolická hypertenze nepřináší další informaci.

Cílem léčby hypertenze je předcházení kardiovaskulárním komplikacím, čehož se dosahuje dobrou kontrolou krevního tlaku. K této účinné kontrole budeme ve většině případů potřebovat kombináční léčbu dvěma a více antihypertenzivy. Kombinaci antihypertenziv je dnes dávana přednost před titrací do vysoké dávky a při krevním tlaku 160/100 mm Hg můžeme léčbu zahajovat ihned dvojkombinací. Nejúčinnější kombinací se zdá být thiazidové diuretikum + ACEI nebo ARB, případně DHP + ACEI pro pacienty s metabolickým syndromem či diabetes mellitus, nebo betablokátor + ACEI pro pacienty s ICHS.

Literatura

1. Cífková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2004; 50(12): 709–722.
2. Cobanian AV, Bakris BL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.

3. Janoušek S. Hypertenze u pacientů mladších 21 let. Causa Subita 2003; 6: 322–326.

4. Seman T, Dušek J, Janda J Arteriální hypertenze v dětském věku. Čes Slov Pediatr 2003; 58: 566–578.

5. Špinar J, Vítovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Praha: Grada 1999.

6. Vítovec J, Špinar J Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada 2004.

7. Widimský J et al. Hypertenze. 2. ed. Praha: Triton 2004.

8. Williams B, Poulter NR, Brown JM et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–640.

9. Zanchetti A for the guidelines committee 2003 European Society of Hy-

pertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1023.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 3. 2005

Přijato k otištění: 22. 3. 2005

www.currentjournals.cz

ACE inhibitory a sekundární prevence ICHS

J. Vítovec¹, J. Špinar²

¹ I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jirí Vítovec, CSc., FESC

² Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobovice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Výhody užití inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční ukázaly studie HOPE, EUROPA a PEACE. Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění, studie EUROPA s menším množstvím přidružených chorob, ale ve 100 % s prokázanou ICHS. Ve studii EUROPA byla mnohem intenzivnější další farmakologická sekundární prevence: více než 90 % nemocných užívalo antiagregační léčbu, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. Ve studii PEACE byli nemocní nejméně riziková s vysokým podílem hypolipidemické léčby a st. p. revaskularizaci (72 % po revaskularizaci, 70 % užívalo hypolipidemika). Všechny 3 studie prokázaly jednoznačný preventivní účinek inhibitorů ACE v další progresi srdečního selhání a snížení výskytu nového diabetes mellitus, u nejrizikovějších nemocných též významné snížení úmrtnosti.

Klíčová slova: ACE inhibitory – ICHS – EUROPA – HOPE – PEACE

ACE inhibitors and secondary prevention of IHD

Summary: Studies HOPE, EUROPA and PEACE demonstrated advantages of using angiotensin-converting enzyme inhibitors in a secondary prevention of ischaemic heart disease. Study HOPE enrolled patients at high risk and with a large number of associated diseases, study EUROPA enrolled patients with a lesser number of associated diseases, but with IHD proved in 100 % of patients. Other pharmacological secondary prevention was much more intensive in the EUROPA study, where more than 90 % patients used antiaggregation treatment, 62 % beta-blockers and 58 % hypolipidaemics. Patients at the lowest risk with high portion of hypolipidaemic treatment and after revascularisation were enrolled in the PEACE study (72 % after revascularisation, 70 % received hypolipidaemics). All three studies demonstrated unambiguous preventive effect of ACE inhibitors in further progression of heart failure and decrease of incidence of newly found diabetes mellitus and also significant decrease in mortality in patients at highest risk.

Key words: ACE inhibitors – IHD – EUROPA – HOPE – PEACE

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají ve většině vyspělých zemí světa hlavní příčinou úmrtí. Preventivní a léčebná opatření v průběhu několika posledních desetiletí podstatně zlepšila prognózu nemocných. Ve většině vyspělých zemí je dnes samozřejmou součástí léčby ischemické choroby srdeční snaha o maximální revaskularizaci pomocí angioplastiky s nebo bez stentu, nebo aortokoronárním bypassem. Následuje snaha o následnou maximální preventivní léčbu, která by oddálila další progresi a manifestaci onemocnění. Tato preventivní léčba zahrnuje rutinní podávání antiagre-

gační léčby, beta-blokátorů a statinů [1,2].

Již první velká klinická studie s ACE inhibitory (CONSENSUS I) ukázala velmi pozitivní výsledky u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, kdy pokud byla příčinou selhání ICHS, tak enalapril snížil úmrtnost z 49 % na 23 % ($p < 0,0001$), ale u nemocných s neischemickou etiologií srdečního selhání pouze z 29 % na 28 % (ns). Ve studiích SOLVD snížil enalapril výskyt infarktu myokardu o 23 %, ve studii SAVE snížil kaptopril výskyt infarktu myokardu o 25 %, nutnost CABG o 22 % a nutnost PTCA o 33 % [3,4].

I další studie s ACE inhibitory u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie (AIRE, TRACE, SOLVD T a další) prokázaly jasný prospěch z léčby u nemocných po infarktu myokardu či známkách ICHS s projevy srdečního selhání. Studie SOLVD P prokázala prospěch z léčby ACE inhibitory u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory [5,6].

Změnu v pohledu na ACE-I v sekundární prevenci přinesly výsledky studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study). Studie sledovala 9 541 nemocných, starších 55 let, kteří museli mít buď prokáza-

Tab. 1. Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE.

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
• vyřazeno v „run in“	1 035 (9,8 %)	1 437 (10,5 %)	neuveďeno
• ženy (%)	27	15	18
• věk (roky)	66	60	64
• infarkt myokardu (%)	53	65	55
• hypertenze (%)	47	27	45
• diabetes mellitus (%)	38	12	17
• hyperlipoproteinemie (%)	66	63	neuveďeno
• CABG při randomizaci (%)	25,8	29,4	39
• PTCA při randomizace (%)	18,0	29,3	42
• antiagregancia (%)	76	92	91
• beta-blokátory (%)	39	62	60
• hypolipidemika (%)	29	58	70
• mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
• mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
• doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
• roční mortalita na placebo (%)	2,7	1,6	1,7
• roční mortalita na aktivní léčbě (%)	2,3	1,5	1,5
• začátek studie	XII/93	X/97	XI/96
• konec studie	IV/99	III/03	XII/03
• sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg
• kontinent, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Severní Amerika	Evropa	Severní Amerika
• země, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Kanada	Česká republika	USA

né kardiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, mozkovou či dolních končetin), a/nebo museli mít diabetes mellitus a alespoň jeden rizikový faktor ICHS. Do studie bylo zařazeno 38,3 % diabetiků, 46,5 % hypertoniků, 65,8 % nemocných mělo zvýšený cholesterol, 10,8 % bylo po cévní mozkové příhodě a 80,2 % mělo prokázanou ischemickou chorobu srdeční. Nemocní byli randomizováni do ramiprilové (10 mg) nebo placebové skupiny a měli povolenu základní léčbu (ASA, beta-blokátory, statiny). Celková průměrná doba sledování byla 4,5 let. Kombinovaný primární výsledek byl výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin [7].

Celkem 651 pacientů, kteří užívali ramipril (13,9 %), dosáhlo primárního cíle ve srovnání s 826 pacienty, kteří užívali placebo (17,5 %) (RR 0,78; 95 % CI 0,7 k 0,86; $p < 0,001$).

Léčba ramiprilem snížila výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin (6,1 % vs 8,1 % ve skupině, která užívala placebo; RR 0,74; $p < 0,001$), výskyt infarktu myokardu (9,9 % vs 12,3 %; RR 0,80; $p < 0,001$), výskyt cévních mozkových příhod (3,4 % vs 4,9 %; RR 0,68; $p < 0,001$), mortalitu z jakýchkoliv příčin (10,4 % vs 12,2 %; RR 0,84; $p = 0,005$), počet revaskularizačních zákroků (16,0 % vs 18,3 %; RR 0,85; $p = 0,002$), výskyt kardiální zástavy (0,8 % vs 1,3 %; RR 0,63; $p = 0,03$), výskyt srdečního selhání (9,0 % vs 11,5 %; RR 0,77; $p < 0,001$) a výskyt komplikací souvisejících s diabetem (6,4 % vs 7,6 %; RR 0,84; $p = 0,03$).

Ramipril významně snížil mortalitu, výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod u pacientů s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod [7,8,9].

Studie **EUROPA** sledovala snížení výskytu kardiovaskulárních příhod

podáváním perindoprilu pacientům se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční. Zařazováni byli muži a ženy starší 18 let s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, bez klinických známek srdečního selhání, kteří dosud neužívali ACE inhibitory či AII antagonisty. Primárně bylo zařazeno 13 655 nemocných, kteří dostávali 4 mg perindoprilu po dobu 14 dní a pokud dávku dobře snášeli, byla zvýšena na 8 mg po dobu dalších 14 dní. Nemocní nad 70 let měli první týden dávku 2 mg, další týden 4 mg, následováno 8 mg perindoprilu. Pokud nemocní dávku dobře tolerovali, byla provedena randomizace na léčbu 8 mg perindoprilu či placebem.

Úvodní dávku netolerovalo 1 437 (10,5 %) nemocných, kteří byli ze sledování vyřazeni. Hlavní příčiny nezařazení byly intolerance (nejčastěji kašel) – 2,4 %, hypotenze – 2,1 %, hyperkalemie či vzestup kreatininu –

Tab. 2. Hodnoty krevního tlaku ve studiích HOPE, EUROPA a PEACE.

	HOPE	EUROPA	PEACE
• vstupní hodnota TK (mm Hg)	139/79	137/82	133/78
• pokles na placebo o (mm Hg)	0/2	cca 2/1	1,4/2,4
• pokles na aktivní léčbě o (mm Hg)	3/3	cca 7/3	4,4/3,6
	o 3/1 více než po placebo	o 5/2 více než po placebo	o 3/1 více než po placebo

1,1 %, špatná compliance – 0,6 % a jiné příčiny – 4,3 %.

Nemocní byli sledováni průměrně 4,2 roku, po ukončení tohoto období byl statisticky vysoce významně (RR o 20 %) snížený výskyt primárního cíle (úmrť, nefatální IM a resuscitace) u nemocných léčených perindoprilem. Velmi významně – o 39 % – byl snížen výskyt chronického srdečního selhání a o 24 % výskyt infarktu myokardu. Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorovatelný u mužů i u žen, u mladších i starších, o osob po infarktu myokardu i bez něj, s hypertenzi i u normotoničků, u diabetiků i nediatetiků, u nemocných po CMP i bez anamnézy CMP, u všech předdefinovaných cílů, a nebyl ovlivněn doprovodnou medikací [10,11,12].

PEACE je multicentrická, randomizovaná dvojitě slepá klinická studie, srovnávající léčbu ACE-I trandolaprilem oproti placebo u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání s ejekční frakcí nad 0,4 (PEACE). Nemocní nesměli mít nekontrolovanou hypertenzi, labilní diabetes mellitus či kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$.

Studie testovala hypotézu (primární cíl studie), zda u nízko rizikových pacientů s prokázanou ICHS se potvrdí účinnost ACE-I ve srovnání s placebem na snížení úmrť z kardiovaskulárních příčin či snížení vzniku nefatálního infarktu myokardu. Sekundární cíl studie byl složený: kardiovaskulární úmrť, nefatální IM a koronární revaskularizace. Do studie bylo zahrnuto 8 290 nemocných [13].

Zařazovací kritéria byla věk 50 a více let, ICHS dokumentovaná infark-

tem myokardu, aortokoronárním bypassem (CABG) či koronární angioplastikou (PTCA) před více než 3 měsíci, či stenózou nejméně na jedné koronární tepně nad 50 %. Ejekční frakce nad 0,40, normální kinetika levé komory při ventrikulografii či echokardiografickém vyšetření. Nemocný musel tolerovat léčbu ACE inhibitorem v „run-in“ fázi s více než 80% adherencí k léčbě. Dávka trandolaprilu byla titrována dle tolerance do 4 mg.

Nebyl pozorován efekt na snížení primárního cíle, na celkovou mortalitu či na nový infarkt myokardu. Byl pozorován významný trend na snížení cévních mozkových příhod, statisticky významné snížení hospitalizací či úmrť na srdeční selhání a statisticky významné snížení výskytu nového diabetes mellitus.

Výsledky studie PEACE byly pro mnohé možná zklamáním, poněvadž se očekával podobný efekt na kardiovaskulární příhody jako ve studiích HOPE či EUROPA [14]. Tyto studie se však v mnohém liší, jak ukazuje tab. 1.

Z tabulky jsou patrné zásadní rozdíly mezi studii. Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění, a proto také její průměrná roční mortalita je nejvyšší a jako jediná dosáhla po 4 letech statistické významnosti ($p = 0,003$). Studie EUROPA zařadila ve 100 % nemocné s ICHS, ale s menším množstvím přidružených chorob, mnohem intenzivněji léčené, neboť 59 % bylo při randomizaci po revaskularizaci oproti jen 47 % ve studii HOPE a > 90 % nemocných užívalo antiagregační

léčbu, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. Podávání hypolipidemik stoupalo ještě během studie. Roční mortalita byla 1,6 % na placebo a po více než 4 letech nedosáhla statistické významnosti ($p = 0,1$). Nemocní ve studii PEACE byli intenzivněji léčení než nemocní ve studii EUROPA, při randomizaci bylo 72 % nemocných po revaskularizaci (PTCA či CABG) a hypolipidemickou léčbu užívalo 70 % nemocných. Placebová mortalita i mortalita na aktivní léčbě ve studiích EUROPA a PEACE jsou naprosto shodné (roční 1,6 resp. 1,7 % na placebo a 1,5 % na aktivní léčbě, obojí statisticky nevýznamné; $p = 0,1$).

Z pohledu celkové mortality pouze studie HOPE u vysoce rizikových a nedostatečně léčených nemocných prokazuje efekt ACE-I. Ovlivnění úmrť ve studiích EUROPA a PEACE je obdobné a statisticky nevýznamné [7,10,13].

Při srovnání všech tří studií je patrný téměř 2násobný výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii HOPE oproti studii PEACE, podle které je výskyt primárního cíle studie HOPE v placebové větvi studie PEACE o 4 % nižší než na aktivní léčbě ramiprilem! Výskyt primárního cíle studie PEACE nebyl léčbou trandolaprilem ovlivněn, je však třeba upozornit, že i v tomto případě výskyt příhod v placebové větvi studie PEACE je o 1,3 % nižší než v placebové větvi studie EUROPA a výskyt v aktivně léčené skupině je téměř stejný, 8,0 % vs 8,3 %.

Přesto se hledá vysvětlení, a je možné, že svou roli hraje hladina cholesterolu a podávání hypolipidemik. ACE inhibitory a statiny mají ně-

kteří mechanizmy účinku podobné, je to především aktivace lecitin-like oxidačního LDL receptoru, což snižuje oxidaci LDL částic [8,10]. Je-li koncentrace LDL nízká, mohou ACEI ztráct svůj antiaterogenní účinek. Tuto teorii potvrzují především výsledky studie TREND s quinaprilem, v níž bylo zlepšení endotelální dysfunkce po léčbě zaznamenáno jen u nemocných s LDL cholesterolem $> 3,0$ mmol/l [15].

Ve studii HOPE mělo 65 % nemocných zvýšený cholesterol a jen 23 % nemocných užívalo hypolipidemika. Ve studii EUROPA mělo 63 % nemocných zvýšený cholesterol a 58 % užívalo hypolipidemika. Ve studii PEACE byl průměrný vstupní cholesterol 4,96 mmol/l a 70 % nemocných užívalo hypolipidemika.

Kromě plazmatické koncentrace cholesterolu a užívání hypolipidemik je ještě zajímavé srovnání hodnot krevního tlaku (tab. 2).

Z tab. 2 je patrné, že největší pokles krevního tlaku byl ve studii EUROPA a nejnižší vstupní hodnoty ve studii PEACE. Kde je optimální hodnota krevního tlaku u nemocných s ICHS, není jasné, a jistě bude zajímavé udělat retrospektivní analýzu dat všech 3 studií a zjistit, zda neexistuje J křivka krevního tlaku pro nemocné s ICHS.

Posledním nezanedbatelným výsledkem studie PEACE je snížení nového výskytu diabetes mellitus z 11,5 % na placebo na 9,8 % na aktivní léčbě ($p = 0,01$), což je snížení o 17 %. To potvrzuje výsledky studie HOPE, kde ramipril proti placebo snížil výskyt nového diabetes mellitus o 34 %, nebo výsledky studie ALLHAT, v níž lisinopril snížil výskyt nového diabetes mellitus o 43 % proti chlorthalidonu a o 20 % proti amlodipinu.

Na závěr můžeme shrnout, že ACE inhibitor by měli užívat všichni nemocní s ischemickou chorobou srdeční, kteří mají alespoň jeden z následujících komplikujících faktorů [16,17,18,19,20]:

- klinické projevy srdečního selhání;
- sníženou ejekční frakci ($< 0,45$ – $?$);
- TK $\geq 140/90$ mm Hg při léčbě betablokátořem;
- diabetes mellitus;
- celkový cholesterol $\geq 5,0$ mmol při léčbě statinem;
- LDL cholesterol $\geq 3,0$ mmol při léčbě statinem;
- mikroalbuminurii či proteinurii.

Při pohledu na výše uvedená kritéria je jasné, že asi 90 % nemocných s ischemickou chorobou srdeční (po infarktu myokardu) mají užívat ACEI. Zůstává asi 10 % nemocných, kteří nemají další rizikové faktory a jejich ICHS by byla možná „vyléčena“ angioplastikou či stentem. Tito nemocní by dle evidence based medicine měli užívat statin a betablokátor. Dle evropských i českých doporučení by měli mít malou dávku kyseliny acetylsalicylové (mortalitní data nejsou) a my bychom těmto nemocným, pokud to budou tolerovat, měli podati i ACE inhibitor, protože chceme zabránit rozvoji nového diabetes mellitus a rozvoji srdečního selhání [1,6,11,12,21].

Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jonsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
2. Cífková R, Horký K, Widimský J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2004). *Hypertenze* 2004; 7: 9–24.
3. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L et al. *Klinické studie v kardiologii*. Praha: Grada 2001.
4. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ jr. A Remarkable Medical Story: Benefits of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Cardiac Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1757–1764.
5. Linhart A. ACE-inhibitory a blokátory AT1-receptorů v aktuální kardiologické farmakoterapii. *Kardiolog Rev (KF)* 2003; 1(4): 25–30.
6. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43: K123–K138.

7. The HOPE investigators: Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 145–53.
8. Cífková R. Studie HOPE a MICRO-HOPE. *Kapit Kardiolog* 2001; 3: 30–31.
9. Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284–1290.
10. The EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
11. Špinar J, Vítovec J. EUROPA přepisuje guidelines. *Kardiolog Rev* 2003; 5: 191–193.
12. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46: 7–8.
13. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068.
14. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction – may they rest in peace? *N Engl J Med* 2004; 351: 2115–2117.
15. Mancini GB, Henry GC, Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improved endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 1490–1496.
16. Bultas J. Co nového v indikacích inhibitorů ACE. *Kapit Kardiolog* 2000; 2: 20–24.
17. Fiedler J. Inhibitory ACE mají stále co nabídnout. *Remedia* 2003; 13: 93–105.
18. Krupička J. Nové indikace v použití inhibitorů ACE. *Remedia* 2002; 12: 117–121.
19. Šmahelová A. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v léčbě diabetika. *Vnitř Lék* 2003; 49: 948–951.
20. Špaček R. Inhibitory ACE v léčbě a sekundární prevenci infarktu myokardu. *Remedia* 2002; 12: 102–107.
21. Špinar J, Vítovec J. *Ischemická choroba srdeční*. Praha: Grada 2003.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
www.fnusa.cz
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 31. 3. 2005
Přijato k otištění: 31. 3. 2005