

Interná medicína

RECENZOVANÝ, POSTGRADUÁLNE ZAMERANÝ ODBORNÝ LEKÁRSKY ČASOPIS

ISSN 1335-8359

Časopis je indexovaný
v Slovenskej národnej bibliografii

11

22/2022

Internal medicine

PEER-REVIEWED POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL

Informácie o časopise

INTERNÁ MEDICÍNA

Odborným garantom časopisu je Slovenská internistická spoločnosť.

Ročník 22, 2022, číslo 11

vychádza 11x ročne
(júl – august dvojčíslo)

REDAKČNÁ RADA

Predsedníčka

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP

Zástupca predsedníčky

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Členovia

doc. MUDr. Viera Fábryová, CSc., mim. prof.

MUDr. Viera Fedelešová, CSc.

doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., FESC

prof. MUDr. Martin Haluzík, CSc.

prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.

prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

prof. MUDr. Peter Mitro, PhD.

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

doc. MUDr. Viliam Mojto, CSc., MHA

prof. MUDr. Karel Pacák, DrSc.

doc. MUDr. Ján Podoba, CSc.

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

VYDAVATEĽ

A-medi management, s.r.o.

Jarošova 1, 831 03 Bratislava

IČO: 44057717

e-mail: amedi@amedisk.sk

www.amedisk.sk

Redaktorka

Eva Stachová

e-mail: stachova@amedisk.sk

Grafická úprava a sadzba

Ing. Lukrecia Schiller

e-mail: dtp@amedisk.sk

Manažér marketingu a podujatí

Ing. Martina Novosedlíková

e-mail: novosedlikova@amedisk.sk

Manažér marketingu a inzercie

Eva Melišová

e-mail: melisova@amedisk.sk

Odborná korektúra

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

Jazyková korektúra

Mgr. Eva Doktorová

Korektúra anglických textov

Ing. Jana Babelová, PhD.

EKONOMIKA A PREDPLATNÉ

Ing. Martina Karvayová

mobil: 0911 117 949

e-mail: karvayova@amedisk.sk

Citačná skratka: Interná med.

Dátum vydania: december 2022

EV 3192/09

ISSN 1335–8359

Časopis je indexovaný v Slovenskej národnej bibliografii, Bibliographia medica Slovaca (BMS) a zaradený do citačnej databázy CiBaMed. Všetky články sú dvojstupňovo recenzované.

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov. Články na šedých stranách sú firemnými prezentáciami alebo nerecenzovanými informáciami, za ktorých obsah zodpovedá autor.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

OBSAH

PREHĽADOVÉ PRÁCE

Zlyhávajúce srdca u pacientov s diabetom mellitom, indikácie ich každoročného testovania 465

Andrej Dukát, Juraj Payer, Ján Kyselovič,
Eva Goncalvesová, Fedor Šimko

Je všeobecný skrining tyreopatií v gravidite na Slovensku potrebný? 469

Ján Podoba, Ján Bielik

Fajčenie je rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávania 477

Ján Murín, Jozef Bulas, Alexander Klabník,
Martin Wawruch, Ľudovít Gašpar

Eozinofilné ochorenia pľúc 482

Katarína Bánska

PÔVODNÉ PRÁCE

Rizikové faktory vzniku klostrídiových enterokolitíd a ich vplyv na mortalitu 487

Ján Hockicko, Ivana Hockicková, Patrícia Lenártová,
Martin Novotný

KLINICKÁ ŠTÚDIA

Empagliflozín u pacientov s chronickou chorobou obličiek – výsledky štúdie EMPA-KIDNEY 493

Adrián Okša

RÔZNE

Spomienka za profesorom Petrom Gavorníkom 495

Andrej Dukát

TEST

Garantovaný autodidaktický test 497

Archív všetkých článkov na
www.amedisk.sk

Zlyhávajúce srdca u pacientov s diabetom mellitom, indikácie ich každoročného testovania

Andrej Dukát, Juraj Payer, Ján Kyselovič,
Eva Goncalvesová, Fedor Šimko

Posledné platné odporúčania odborných spoločností indikujú skrining pacientov s diabetom mellitom ešte v presymptomatickom štádiu ochorenia každý rok. Ukázal sa totiž významný faktor prevencie symptomatického štádia srdcového zlyhávania. Tento skrining významným spôsobom zlepšil prognózu zlyhania srdca v skupine pacientov s diabetom mellitom. V tomto kontexte sa dokázal významný prínos stanovenia biomarkerov, ako sú nátriuretické peptidy (NT-proBNP) a troponíny (hsTN). Dnes je tento prístup prevencie zakotvený v tohoročných odporúčaní ako Americkej diabetologickej asociácie aj Americkej kardiologickej spoločnosti.

KLúčové slová: diabetes mellitus, zlyhanie srdca, diagnostika, odporúčania

Heart failure in patients with diabetes mellitus, indications for their annual testing

The last published guidelines this year indicate to screen patients with diabetes mellitus, even in the presymptomatic stage, yearly. It is the significant prognostic factor of symptomatic heart failure. Screening these patients significantly improves the prognosis of heart failure in patients with diabetes mellitus. In this context, the significant contribution of the determination of biomarkers such as natriuretic peptides (NT-proBNP) and troponins (hsTN) has been demonstrated. Nowadays, this preventive approach is recommended in the guidelines of the American Diabetic Association and American College of Cardiology this year.

Keywords: diabetes mellitus, heart failure, diagnosis, guidelines

Interná med. 2022; 22 (11): 465-467

Úvod

Predpokladá sa, že až v celej pätine (okolo 22 %) pacientov s diabetom mellitom sa vyvinie manifestné srdcové zlyhávajúce s prognosticky nepriaznivým priebehom. Je to trojnásobne či štvornásobne viac v skupine pacientov s oboma typmi diabetu mellitu v porovnaní s nediabetikmi^(1,2). Srdcové zlyhávajúce je totiž u diabetikov následkom cievného ochorenia alebo ich mikrovaskulárneho postihnutia^(3,4) vrátane následkov glykácie^(3,5). Súhrnne zahŕňa termín diabetické srdce. Pri tomto základnom ochorení sa ďalej spolupodieľa celý rad rizikových faktorov, ako je trvanie diabetu mellitu, zlá glykemická kontrola, nekontrolovaná hypertenzia, dyslipidémia, mikroalbuminúria a renálna dysfunkcia, obezita, alebo koronárna choroba srdca s periférnym artériovým postihnutím, starší vek a arytmie, zvlášť fibrilácia predsiení⁽⁶⁾. Potvrdil sa teda postulát S. Haffnera, ktorý označil samotný diabetes mellitus za ekvivalent koronárnej choroby srdca už pred polstoročím. Patofyziologické a terapeutické implikácie sú rozobrané na inom mieste⁽⁷⁾ a v tejto práci bude rozobraná možnosť prevencie v zmysle včasnej diagnostiky už celkom v začiatočnom období ochorenia diabetu mellitu. Tento preventívny prístup odporúčajú tohoročné americké odporúčania (európske sa zatiaľ touto problematikou nezaoberali). Diskriminačné hodnoty nátriuretických peptidov pre klinickú prax či praktických lekárov alebo aj praktických diabetológov sú identické, ako sú v platných odporúčaní pre klinickú prax: BNP > 35 pg/ml a NT-proBNP > 125 pg/ml.

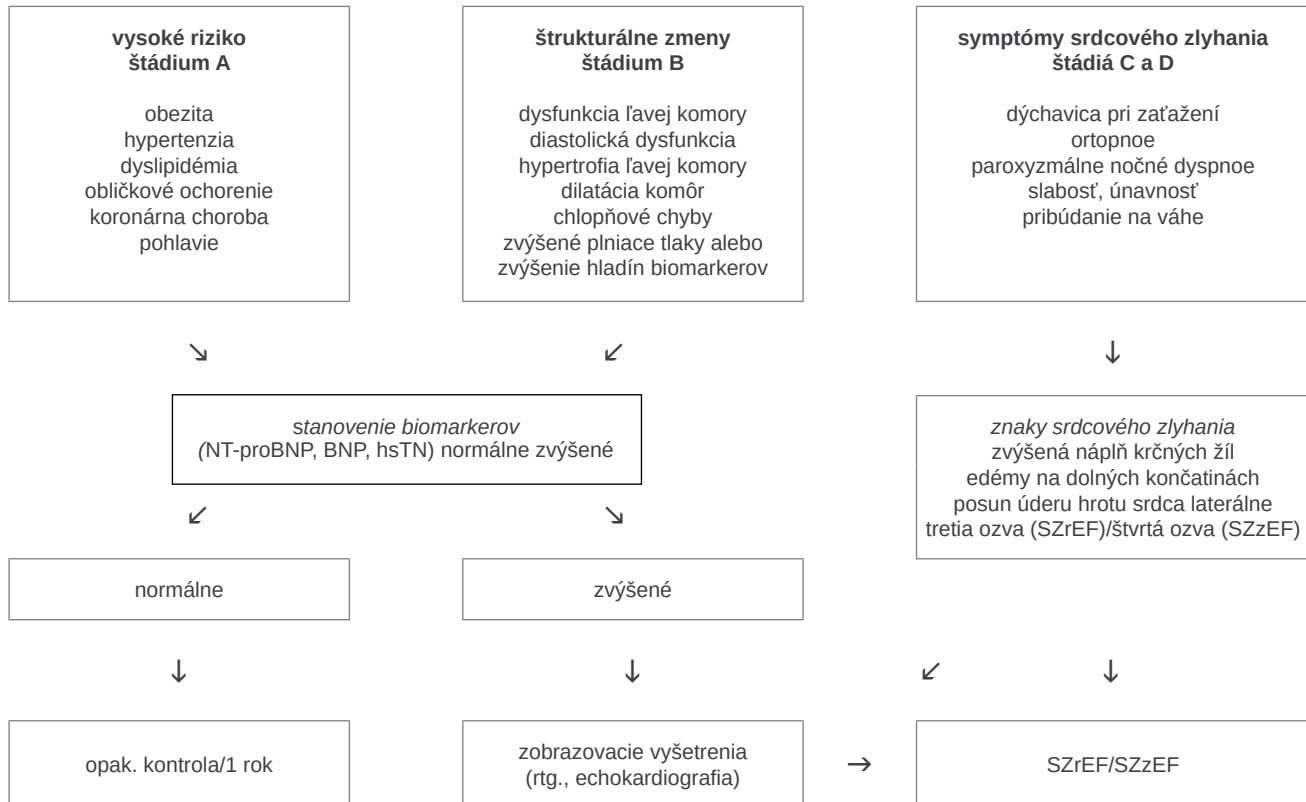
Každý takýto pacient by mal mať stanovené v ich ambulanciách a v prípade pozitivity by mal byť pacient odoslaný

na špecializovanú diagnostiku srdcového zlyhávania podľa platných odporúčaní⁽⁸⁾.

Na vzťah medzi srdcovým zlyhávaním a diabetom mellitom poukázali už prvé systematické epidemiologické sledovania vo Framingham⁽⁹⁾ či prvom národnom sledovaní v USA⁽¹⁰⁾. Táto tesná asociácia existuje aj po adjustácii na vek a relevantné komorbidity⁽⁸⁾. Dokonca u pacientov s novozisteným diabetom mellitom alebo aj pri mladšom veku^(10,11). Asociácia má zvláštny bi-direkčný vzťah. Napr. inzulínová rezistencia je u viac ako 60 % pacientov so srdcovým zlyhávaním⁽¹²⁾ a aj novovzniknutý diabetes mellitus je veľmi častým nálezom u pacientov so srdcovým zlyhávaním^(2,13). Dysglykémia tu má vysokú prevalenciu od 20 % do 47 %^(14,15). Srdcové zlyhávajúce sa môže vyvinúť u pacienta s diabetom mellitom, ak aj nemá tradičné rizikové faktory, napríklad hypertenziu či koronárnu chorobu srdca. Z tohto dôvodu predstavujú pacienti s diabetom mellitom veľmi zraniteľnú populáciu⁽¹⁶⁾. Čo je však klinicky dôležité, srdcové zlyhávajúce môže byť celkom prvou kardiovaskulárnou komplikáciou u pacientov s diabetom mellitom 1. aj 2. typu. Keďže za posledné desaťročie prevalencia diabetu (zvlášť druhého typu) stúpla globálne o 30 % a očakáva sa naďalej jeho ďalší vzostup, bude srdcové zlyhávajúce predstavovať veľký problém pre zdravotné systémy všade vo svete.

Patofyziologické implikácie

Uvedený vzťah je komplexným dejom a interakciou viacerých rizikových faktorov, ktoré sú spojené s dysreguláciou na subcelulárnej úrovni pri hyperglykémii. Všetky deje vedú k funkč-

Obrázok 1. Algoritmus pre skrining a diagnostiku podľa nového konsenzu ADA⁽¹⁾

ným a štrukturálnym zmenám v diabetickom srdci pacienta. Ich vzájomný vzťah je schématicky znázornený na **obrázku 1**. Tzv. *diabetické srdce* je dnes uznávanou nozologickou jednotkou, ktorá definuje dysfunkciu komory srdca pri neprítomnosti koronárnej choroby srdca a hypertenzie⁽¹⁷⁾. Na rozvoji srdcového zlyhávania sa teda uplatňujú viaceré patofyziologické deje. Je to predovšetkým aktivácia systému renín – angiotenzín – aldosterón, dysfunkcia mitochondrií, oxidatívny stres, zápal, zmeny v homeostáze intracelulárneho kalcia, zvýšená tvorba glykačných produktov a zmena v tvorbe energetických substrátov v myokarde (zvýšenie využitia voľných mastných kyselín, zníženie využitia glukózy) a zvýšenie spotreby kyslíka^(18,19,20). Napriek zvýšeniu využitia mastných kyselín sa triacylglyceroly a ďalšie lipidy (napr. diacylglyceroly) ukladajú v myokarde, čo má za následok zhoršovanie funkcie myokardu⁽²¹⁾. Výsledkom toho je fibróza (maladaptácia), mikrovaskulárna rarefakcia, lipotoxicita a znížená dostupnosť oxidu dusnatého, ktorá ďalej zhoršuje funkciu myokardu. V patofyziológii sa vo všeobecnosti predpokladá teda úloha endotelovej a mikrovaskulárnej dysfunkcie, ale i autonómnej neuropatie^(22,23,24). V etiológii sa upozorňuje na významné rozdiely u pohlaví, významne viac u žien^(25,26), kde je zistený oveľa významnejší výskyt uvedených abnormalít⁽²⁶⁾. Ich presnejšia charakteristika na vyššom podiele v tomto kontexte zatiaľ nie je známa.

Celkovo teda možno povedať, že u pacienta s diabetom mellitom oboch typov je rozvoj diabetickej kardiomyopatie, ktorá je definovaná ako systolická, alebo diastolická dysfunkcia (bez spoluprítomnej koronárnej choroby srdca a hypertenzie) a má väčšie riziko u žien. Diabetes mellitus vedie postupne k zlyhávaniu srdca pri zníženej aj pri zachovanej funkcii ľavej komory srdca. Patofyziológia srdcového zlyhávania u pacientov s diabetom

je komplexom vzájomných interakcií viacerých dejov vedúcich k nevýhodnej remodelácii srdca a k jeho svalovej dysfunkcii.

Klinické implikácie

Srdcové zlyhávanie predstavuje kontinuum štrukturálnych abnormalít srdca a jeho dysfunkcie spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Klasifikačné schémy odborných kardiologických spoločností boli vlni redefinované vo forme univerzálnej definície a klasifikácie⁽²⁷⁾. V súčasnosti sa zdôrazňuje diagnostika už včasných štádií ochorenia (štádium A – vysoké riziko srdcového zlyhania a štádium B – asymptomatické, ale prítomné buď štrukturálne a funkčné abnormality, alebo zvýšené hladiny biomarkerov nátriuretických peptidov, alebo troponínov). Na základe včasnej diagnostiky potom možno začať včasnú intervenciu progresie do rozvinutých štádií srdcového zlyhávania u pacientov s diabetom mellitom. Benefit takéhoto včasného prístupu identifikácie asymptomatického srdcového zlyhávania bol opakovane dokázaný a teraz je zakotvený aj v novom konsenze odborných spoločností^(1,2,3,4). Hoci echokardiografia môže identifikovať pacientov s remodeláciou ľavej komory srdca, jej rutinné použitie nie je efektívne z hľadiska ceny, a preto sa ani v uvedených včasných štádiách, ani u diabetikov bežne nevyužíva⁽²⁸⁾. Na druhej strane však relatívne lacnejšie stanovenie biomarkerov v štandardnej liečebnej starostlivosti je významným prínosom v predikcii rizika srdcového zlyhávania u pacientov s diabetom mellitom. Každý pacient s diagnózou diabetes mellitus a s rizikovými faktormi je klasifikovaný už v štádiu A srdcového zlyhávania, ako je znázornené na **obrázku 1**. Stanovenie biomarkerov – nátriuretických peptidov a vysokosenzitívneho troponínu – predikuje progresiu do symptomatického srdcového zlyhávania alebo úmrtia naň už veľmi včas^(27,29). Už aj jed-

notlivé merania prinášajú dôležitú prognostickú informáciu, ale ukázalo sa (štúdia EXAMINE), že sériové merania prinášajú ešte významnejší benefit a umožnia klasifikovať pacientov diabetikov aj do jednotlivých rizikových tried⁽³⁰⁾.

Očakáva sa, že aj nové biomarkery sa môžu perspektívne uplatniť v určení vysokorizikového pacienta s diabetom mellitom⁽³¹⁾. Hoci väčšinu údajov z testovania biomarkerov máme u pacientov s diabetom mellitom 2. typu, podobné asociácie sú aj pri diabete mellite 1. typu^(32,33).

Záver

Klasifikácia srdcového zlyhávania v štádiu A zahŕňa rizikových pacientov, čo je v podstate každý pacient s diabetom mellitom. V štádiu B sú to už pacienti s presymptomatickým srdcovým zlyháváním. Majú echokardiograficky zistené štrukturálne postihnutie srdca, jeho abnormálnu funkciu a zvýšené hladiny natriuretických peptidov a troponínov. Z tohto dôvodu nové odporúčania pre klinickú prax poukazujú na potrebu včasnej diagnostiky pre určenie rizika následného srdcového zlyhávania takto postihnutých pacientov. Títo pacienti (majú preexistujúce srdcové ochorenie, sú v štádiu B zlyhania srdca), majú zvýšené hladiny NT-proBNP. U nich je včasná diagnostika stanovením biomarkerov prevenciou nutných hospitalizácií pre srdcové zlyhávania a zníženie rizika rozvoja dysfunkcie ľavej komory srdca. Preto netreba čakať, až sa objavia príznaky srdcového zlyhávania, treba vykonať test s biomarkermi. Práve publikované odporúčania pre pacientov s dia-

betom mellitom ukazujú, že každoročne stanovovaný biomarker natriuretických peptidov a troponínov má u nich podstatný prognostický význam. Pritom zavčas dokáže pomôcť identifikovať pacientov a začať u nich včasnú liečbu. Hraničné hladiny natriuretických faktorov sú určené pre BNP 35 pg/ml a pre NT-proBNP 125 pg/ml. U takto zistených pacientov je následne potrebné vyšetriť echokardiogram a potom podľa jeho výsledku začať primeranú liečbu ako blokátory renínovo-angiotenzínovo-aldosteronového systému (ACE-inhibítory alebo AT-1 blokátory), inhibíciu sodíkovno-glukózového kotransportéra 2 (inhibítory SGLT-2) a ďalšie lieky podľa súčasných platných odborných odporúčaní.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme žiaden konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
V. Interná klinika LFUK a UNB v Bratislave
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: andrej.dukat@sm.uniba.sk

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP
prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.
interná klinika LFUK a UNB v Bratislave

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc.
Ústav patologickej fyziológie LFUK v Bratislave

Literatúra

- Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022; 45: 1670-1690.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States. Accessed 5 May 2022. Dostupné na [cdc.gov/ diabetes/data/statistics-report/index.html](https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html)22.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl.1): S144-S174.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl.1): S1-S2.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2022; 44(Suppl.1): S211-S220.
- Bulas J, Murín J.: Diabetes mellitus a srdcové zlyhávania. *Via practica* 2014; 11: 6-10.
- Dukát A, Payer J, Kyselovič J, Gonçalvesová E, Bernadič M, Šimko F.: Čo priniesol nový konsenzus odborných spoločností pre pacientov s diabetes mellitus s komplikáciou vývoja do srdcového zlyhávania. *Lek Obz* 2022; 71(12): 580-551.
- Birtcher KK, Allen LA, Anderson JL et al.: 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Integrating Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Multimorbidity Treatment: A Framework for Pragmatic, Patient-Centered Care. *JACC* 2022; 80(20): 1-22.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP.: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA et al.: Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
- Kenny HC, Abel ED.: Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res* 2019; 124: 121-141.
- Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH et al.: Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 103.
- Leung AA, Eurich DT, Lamb DA et al.: Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes: population-based cohort study. *J Card Fail* 2009; 15: 152-157.
- Al Zadjali MA, Godfrey V, Khan F et al.: Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 747-753.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al.: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48-53.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al.: TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392.
- Sarma S, Mentz BJ, Kwasny MJ et al.: EVEREST Investigators. Association between patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 194-202.
- Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J* 2021; 45: 146-157.
- Bugger H, Abel ED.: Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57: 660-671.
- Pop-Busul R, Kirkwood I, Schmid H et al.: Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2368-2374.
- Šimko F.: Physiologic and pathologic myocardial hypertrophy: physiologic and pathologic regression of hypertrophy? *Med Hypotheses* 2002; 58: 11-14.
- E. Gonçalvesová (Ed): Zlyhávania srdca. Pro Litera 2016, 616 s.
- Bayeva M, Sawicki KT, Ardenhali H.: Taking diabetes to heart-deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000433.
- Sacre JW, Franjic B, Jellis CL et al.: Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1207-1215.
- Lam CSP, Arnott C, Beale AL et al.: Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019; 45: 3859-3868.
- Barrett-Connor E, Giordina E-GV, Gitt AK et al.: Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 934-942.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al.: Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 1 March 2021. Doi10.1016/j.cardfail. 2021.01.022.
- A. Dukát, J. Gajdošík, J. Payer, P. Sabaka, F. Šimko (Eds). *Epidemiológia srdcového zlyhávania na Slovensku*. FAMA Brno 2017, 68 s.
- Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV et al.: Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 215-223.
- Jarolim P, White WB, Cannon CP et al.: Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1510-1515.
- Dukát A, Payer J, Šimko F.: GDF-15: Nový prediktívny biomarker pre diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. *Diab Obez* 2020; 20(40): 7-11.
- Rorth R, Jorgensen PG, Andersen HU et al.: Cardiovascular prognostic value of echocardiography and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in type 1 diabetes: the Thousand&1 Study. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 481-488.
- Huelsenmann M.: NT-proBNP Selected Prevention of Cardiac Events in Diabetic Patients. 2017.Assessed 15 June 2021. Dostupné na: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817360.

Je všeobecný skríning tyreopatií v gravidite na Slovensku potrebný?

Ján Podoba, Ján Bielik

Vďaka zavedeniu profylaxie ochorení z nedostatku jódu jodidovanou soľou v r. 1951 vymizol na Slovensku endemický kreténizmus, endemické degenerácie a endemická struma. Aj po eradikácii tohto veľkého medicínskeho a sociálno-ekonomického problému zostali poruchy funkcie štítnej žľazy v centre záujmu endokrinológov a gynekológov, pretože v gravidite môžu spôsobovať vážne gynekologicko-pôrodné komplikácie aj poruchy vývoja plodu. Liečba manifestnej hypotyreózy a tyreotoxikózy je jednoznačne indikovaná, odstraňuje gynekologické komplikácie a zabráňuje poškodeniu plodu. Liečba subklinickej hypotyreózy sa odporúča. Autori analyzujú aktuálny všeobecný skríning tyreopatií v gravidite u nás a zdôvodňujú jeho neopodstatnenosť a zbytočnosť. Dôvodom je veľmi nízka prevalencia závažných tyreopatií spôsobujúcich komplikácie gravidity aj efektívny záchyt týchto ochorení ešte v prekoncepčnom období.

Kľúčové slová: ochorenia z nedostatku jódu, poruchy funkcie štítnej žľazy, gravidita, skríning

Is universal screening of thyroid diseases during pregnancy in Slovakia necessary?

After the introduction of iodine deficiency-related disorders prophylaxis with iodinated salt in 1951, endemic cretinism, endemic degenerations and endemic goitre completely disappeared in Slovakia. Though eradication of this great medical and socio-economic problem thyroid dysfunction has remained in the attention of endocrinologists and gynecologists. Thyroid disorders can have severe adverse effects on the pregnancy and damage to fetal neural development. The treatment of overt hypothyroidism and hyperthyroidism is unequivocally indicated, it eliminates pregnancy complications and fetal damage. Treatment of subclinical hypothyroidism is recommended. The authors analyze the universal screening of thyroid disorders in early pregnancy in our country and they justify its baselessness and uselessness. The reason is very low prevalence of severe thyroid dysfunction with potential negative consequences to pregnancy and fetal development and an effective trapping of them during preconception period.

Key words: iodine deficiency-related disorders, thyroid dysfunction, pregnancy, screening

Interná med. 2022; 22 (11): 469-476

Úvod

Význam normálnej funkcie štítnej žľazy (ŠŽ) a adekvátneho príjmu jódu pre normálny vývoj človeka a jeho intelektu je známy z epidemiologických štúdií ochorení z nedostatku jódu. V krajinách, kde sa zaviedla jódová profylaxia jodidovanou soľou, vymizol endemický kreténizmus, endemická struma a ďalšie endemické degenerácie. Tieto krajiny však čelia novému problému, a to „epidémii“ autoimunitných tyreopatií. Tie sú sprevádzané poruchami funkcie štítnej žľazy, ktoré v gravidite môžu spôsobovať vážne gynekologicko-pôrodné komplikácie, ako aj poruchy vývoja plodu. Preto problematika tyreopatií v tehotenstve zotrváva v centre pozornosti endokrinológov. Ich následky sú však neporovnateľné s dôsledkami jódového deficitu.

Od deväťdesiatych rokov minulého storočia sa publikovali stovky prác na túto tému, často s diskrepantnými alebo nejednoznačnými výsledkami. V poslednom desaťročí sa názory vykrystalizovali vďaka veľkým multicentrickým štúdiám. Odborné svetové tyreoidologické spoločnosti venujú tejto problematike veľkú pozornosť. Hlavne Americká tyreoidologická spoločnosť (ATA) prebrala vedúce postavenie vo svete a pravidelne vydáva revidované guidelines k manažmentu tyreopatií v gravidite^(1,2,3). Európska tyreoidologická spoločnosť (ETA) vydala štandardný postup k liečbe subklinickej hypotyreózy⁽⁴⁾. Napriek potenciálnym dôsledkom porúch funkcie štítnej žľazy na priebeh gravi-

dity a vývoj plodu tieto spoločnosti všeobecný skríning porúch funkcie ŠŽ neodporúčajú.

Cieľom článku je poukázať na nové poznatky v problematike ochorení štítnej žľazy v gravidite a opätovne iniciovať diskusiu odborných spoločností o potrebe všeobecného skríningu autoimunitných tyreopatií u žien v období tehotenstva na Slovensku.

Ochorenia z nedostatku jódu

Jódový deficit (ID) spôsobuje rôzne poruchy rastu a vývoja u ľudí a zvierat. Komplex týchto porúch sa nazýva ochorenia z nedostatku jódu (IDD). Vyplývajú z inadequate tvorby a sekrécie hormónov štítnej žľazy (HŠŽ) v dôsledku nedostatočného príjmu jódu

Najčastejším klinickým prejavom ID v postihnutej populácii je endemická struma (ES). Je adaptačným ochorením, ktorým sa môže dosiahnuť adekvátna sekrécia HŠŽ napriek nízkemu, až veľmi nízkemu príjmu jódu. Rozhodujúcu úlohu v adaptácii na ID hrá zvýšená sekrécia tyreoidu stimulujúceho hormónu (TSH). V gravidite, ktorá je obdobím zvýšených nárokov na funkciu ŠŽ, tieto adaptačné mechanizmy často zlyhávajú. Vzniká hypotyreóza gravidných. Súčasne vzniká hypotyreóza plodu, ktorý z cirkulácie matky nedostáva potrebné množstvo tyroxínu ani jódu pre syntézu vlastných hormónov⁽⁵⁾. Tento stav spôsoboval ireverzibilné poškodenie mozgu s mentálnou re-

Obrázok 1. Endemický kreténizmus. Rastové a duševné poruchy z oblasti intenzívnej endémie: traja súrodenci z Banskej Belej a 170 cm vysoký výskumník⁽⁸⁾



tardáciou a rôznymi neurologickými abnormalitami. Porucha intelektu mala rôznu závažnosť, na jednom konci spektra postihnutia bol iba mierny pokles IQ, kým na opačnom konci endemický kreténizmus, ktorý je najťažšou manifestáciou intrauterinného ID⁽⁶⁾.

Ľudia žijúci v oblastiach s ťažkým ID môžu mať priemerný pokles IQ až o 13,5 bodu oproti porovnateľným komunitám v oblastiach s normálnym príjmom jódu. Tento mentálny deficit má negatívny vplyv na schopnosť detí učiť sa, na zdravotný stav žien, na kvalitu života a ekonomickú produktivitu v postihnutých oblastiach⁽³⁾. Na druhej strane patrí prevencia IDD medzi najjednoduchšie a najlacnejšie v porovnaní s ostatnými nutričnými poruchami. SZO považuje ID za „jedinú a najdôležitejšiu preventabilnú príčinu poškodenia mozgu“ vo svete⁽⁷⁾.

Na Slovensku urobila extenzívny prieskum IDD v r. 1949 – 1953 pracovná skupina Juliána Podobu. Vyšetřili 157 865 osôb (viac ako 3 % populácie) v 602 obciach. ES postihovala celé územie Slovenska. V troch veľkých a intenzívne postihnutých oblastiach sa struma zistila u 70 % dievčat a 63 % chlapcov do 10 rokov, u 80 % dospelých žien a 46 % mužov. Výskyt endemického kreténizmu dosahoval 3 %, oligofrénií sa zistilo niekoľkonásobne viac (**obrázok 1**). Dokázal sa ID ťažkého stupňa⁽⁸⁾. Táto extenzívna práca vytvorila podmienky na zavedenie jódovej profylaxie, na vznik Endokrinologického ústavu v Bratislave (neskôr Ústav experimentálnej endokrinológie SAV) a Slovenskej endokrinologickej spoločnosti SLS.

Jodidácia kuchynskej soli sa začala na Slovensku r. 1951 pridaním 7 mg KI/kg a od r. 1965 sa na Slovensku vyrábala všetka soľ s obsahom 25 mg KI (18 mg I)/kg s povoleným rozpätím 15 – 35 mg. Od r. 1966 je jódová profylaxia povinná. Po jej 20-ročnom trvaní sa vo všetkých vekových skupinách u oboch pohlaví významne znížil výskyt strumy. Stredne veľké strumy u detí

úplne vymizli, u dospelých sa vyskytovali v 1 – 5 %. U mládeže celkom vymizla uzlová struma. Príjem jódu sa zvýšil 2-4-násobne. Vymizol, resp. prestali sa objavovať nové prípady endemického kreténizmu a endemických degenerácií, na školách sa zlepšil prospech⁽⁹⁾.

Medzinárodná štúdia „Štandardizované hodnotenie jódového deficitu u detí školského veku v Európe“, ktorá sa uskutočnila v r. 1994/95 pod záštitou SZO, UNICEF a ICCIDD (Medzinárodná organizácia pre IDD) v 12 štátoch, potvrdila optimálny príjem jódu u detí a mládeže na Slovensku. Obsadili sme druhé miesto za Holandskom. V tom čase patrilo Slovensko medzi prvých 5 krajín v Európe s dostatočným a najvyšším príjmom jódu. Ultrasonograficky (USG) namerané objemy štítnych žliaz z Holandska, zo Slovenska a z Rakúska sa použili na vytvorenie hornej hranice normy objemu štítnej žľazy pre deti európskeho regiónu⁽¹⁰⁾. Inými slovami: iba 25 rokov vedia endokrinológovia, aký objem má mať štítna žľaza, ktorá nie je negatívne ovplyvnená ID.

UNICEF, ICCIDD a SZO odporúčajú denný príjem jódu: 90 ug pre deti predškolského veku (0 – 5 rokov), 120 ug pre 6- až 12-ročné deti, 150 ug pre adolescentov a dospelých a 250 ug pre gravidné a dojčiace ženy. Za bezpečnú hornú hranicu príjmu jódu sa považuje 500 ug/d.⁽⁷⁾ V profylaxii IDD sa vo všetkých krajinách, ktoré toto opatrenie zaviedli, používa ako základný nosič jódu kuchynská soľ. Príjem jódu je potrebné systematicky monitorovať (hlavne u detí). Nedávne štúdie totiž odhalili, že aj mierny ID v gravidite môže spôsobiť určité poruchy neurokognitívnych funkcií detí, napr. sťažené učenie, pokles verbálneho IQ a iné^(11,12).

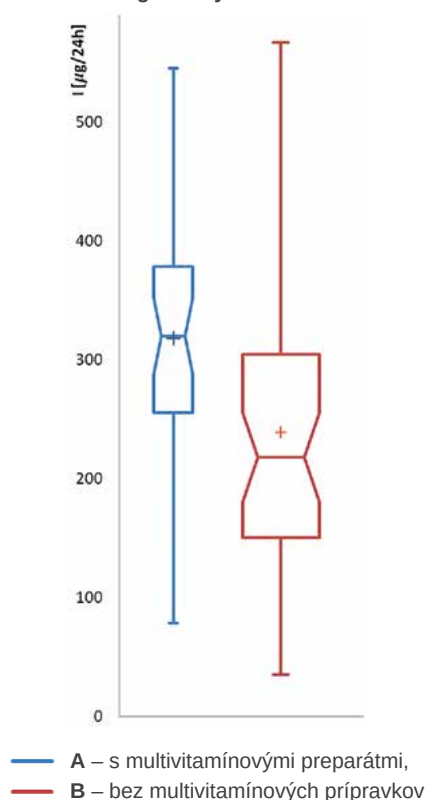
Ukazovateľom príjmu jódu je jeho odpad v moči/24 hod. (UIE), vo veľkých epidemiologických štúdiách sa pre jednoduchosť vyšetřuje koncentrácia jódu v ranej alebo ktorejkoľvek vzorke moču⁽⁷⁾.

Údaje o príjme jódu u gravidných žien na Slovensku do r. 2015 chýbali. Vtedy sa v 3 regiónoch Slovenska vyšetřila exkrécia jódu v moči (UIE) u 426 dobrovoľníkov vo veku 3 – 75 rokov, z toho u 166 gravidných žien. Tie boli rozdelené do dvoch skupín: A – užívajúce multivitamínové preparáty s obsahom jódu (34 žien) a B – neužívajúce tieto prípravky (132 žien). Prípravky určené pre gravidné ženy obsahovali 150 ug jódu popri mnohých ďalších vitamínoch a mineráloch.

Vo všetkých vekových skupinách sa zistil dostatočný, dokonca viac ako adekvátny, príjem jódu. Jedinou skupinou obyvateľstva s hraničným, resp. mierne suboptimálnym príjmom jódu sú gravidné ženy. Medián jeho odpadu bol 218 ug/24 hod. Denný príjem jódu bol u 60 % z nich ľahko pod odporúčenou hodnotou 250 ug/deň. Optimálny príjem jódu mali iba gravidné s jeho osobitnou fortifikáciou multivitamínovými preparátmi. Medián UIE v tejto skupine stúpol na 320 ug/24 hod.^(13,15) (**graf 1**).

Ešte pred 20 rokmi by sa súčasný príjem jódu u tehotných žien bol hodnotil ako dostatočný. Aj v súčasnosti je vyšší ako vo väčšine európskych krajín s fungujúcou jódovou profylaxiou⁽¹⁴⁾. V nedávnej minulosti SZO, UNICEF a ICCIDD odporúčali jeho zvýšenie pre gravidné a dojčiace ženy na 250 ug/deň. Zabezpečiť nárast zo 150 ug pred graviditou na 250 ug iba jodidovanou soľou v potrave je nereálne. Experti ATA a ETA aj v krajinách s fungujúcou jódovou profylaxiou odporúčajú dosiahnuť požadovanú nutričnú dávku jódu jeho ďalšou fortifikáciou formou multivitamínových preparátov obsahujúcich jód určených pre gravidné ženy^(2,14). V súčasnej situácii by u nás stačilo zvýšenie príjmu

Graf 1. Jodúria/24 hod. u gravidných žien



jódu u gravidných a dojčiacich žien o 50 µg/deň. Tieto nižšie dávky v porovnaní s „tehotenskými tabletami“ možno dosiahnuť presným dávkovaním tekutých výživových doplnkov s obsahom jódu, ktoré sú u nás dostupné^(13,15).

Z uvedeného vyplýva, že gynekológovia aj iní lekári by mali tehotné ženy poučovať o význame jódu pre vývoj plodu a o spôsobe optimalizácie jeho príjmu.

Autoimunitné tyreopatie

Ekonomicky a zdravotnícky vyspelé krajiny čelia v súčasnosti „epidémii“ autoimunitných tyreopatií. Z epidemiologického hľadiska je ich hlavným predstaviteľom autoimunitná tyreoiditída (AIT). Ochorenie obvyčajne dlho prebieha asymptomaticky, avšak vo veľkej väčšine prípadov sa postupne rozvinie primárna hypotyreóza. Rýchly vznik hypotyreózy už v skorých fázach choroby je zriedkavejší. Iba v pätine prípadov vzniká klinicky manifestná struma. AIT je vôbec najčastejším autoimunitným ochorením, najčastejšou endokrinopatiou a najčastejšou príčinou hypotyreózy. Laboratórnym markerom ochorenia sú auto-protiľátky v sére pacientov, hlavne proti tyreoperoxidáze (aTPO) a proti tyreoglobulínu (aTg). Na vysoký výskyt ochorenia u žien upozornil u nás už v 80. rokoch Hnilica, neskôr epidemiologická štúdia u bratislavských stredoškolákov poukázala na 5 % výskyt tohto zápalu u adolescentných dievčat⁽¹⁶⁾. AIT a primárna hypotyreóza sú dominantnými diagnózami v ambulanciách slovenských endokrinológov. AIT u gravidných žien môže mať negatívny vplyv na priebeh gravidity aj na neuropsychický vývoj dieťaťa. Príčinou je nielen hypotyreóza, ale aj prítomnosť antityreoidálnych auto-protiľátok. Pretože hypotyreóza sa hlavne v začiatkových štádiách prejavuje nešpecifickými príznakmi (mierne únava, slabosť, priberanie na hmotnosti), je potrebné ju vždy potvrdiť laboratórne.

Druhou, podstatne zriedkavejšou autoimunitnou chorobou je Gravesova-Basedowova choroba, ktorá spôsobuje tyreotoxikózu. Tento stav tiež môže spôsobiť vážne komplikácie v gravidite. Aj keď ide o ochorenie prevažne mladších žien (výskyt kulminuje medzi 30. a 40. rokom), v gravidite vzniká našťastie veľmi zriedkavo.

Laboratórna diagnostika porúch funkcie ŠŽ a jej osobitosti v gravidite

Primárnu hypotyreózu potvrdzuje laboratórna konštelácia zníženej voľnej frakcie tyroxínu (fT_4) a zvýšeného TSH. Ešte skôr, ako začne pri poruche funkcie ŠŽ klesať koncentrácia fT_4 , spätnou väzbou stúpa sekrécia TSH. V počiatočných štádiách hypotyreózy sa preto zisťuje mierne zvýšená koncentrácia TSH ešte pri normálnej koncentrácii fT_4 . Tento stav sa definuje ako subklinická hypotyreóza (SH). Vo väčšine prípadov býva asymptomatická. V 80 % trvalej primárnej hypotyreózy je jej príčinou AIT, vo zvyšku sú to liečebné výkony na štítnej žľaze (operácie, liečba rádiojódom).

Pri hypertyreóze stúpa koncentrácia fT_4 a voľného trijódtyronínu (fT_3), spätnou väzbou klesá TSH až na takmer nemerateľné hodnoty (suprimovaný TSH). Dnešné presné laboratórne metódy dokážu diagnostikovať veľmi nízke koncentrácie TSH, čím sa diagnostika hypertyreózy veľmi zjednodušila. Kombinácia suprimovaného TSH pri normálnych hodnotách fT_4 a fT_3 predstavuje subklinickú hypertyreózu.

Z uvedeného vyplýva, že najdôležitejším vyšetrením pri analýze funkcie štítnej žľazy je TSH. Preto sa využíva aj v skriningoch porúch funkcie štítnej žľazy. Na Slovensku má právo indikovať toto vyšetrenie každý lekár. Pri skriningu autoimunitných tyreopatií v gravidite sa k vyšetreniu TSH pridáva aj vyšetrenie aTPO⁽¹⁷⁾. Normálne hodnoty koncentrácie TSH pre netehotné ženy sa obvyčajne uvádzajú v rozpätí približne 0,5 – 4,5 mIU/l. Tieto hodnoty však závisia aj od použitej laboratórnej metódy.

V prípade gravidity sa významne mení regulácia a funkcia štítnej žľazy. Vysoké koncentrácie choriónového gonadotropínu (hCG) v prvom trimestri majú stimulačný efekt na ŠŽ, mierne stúpa koncentrácia fT_4 . Spätnou väzbou klesá TSH, často až na subnormálne koncentrácie pre negravidné ženy. Neskôr sa koncentrácia TSH opäť zvýši na „normálne“ hodnoty. Stúpa hladina proteínu viažuceho tyroxín (TBG), čo má za následok vzostup celkového tyroxínu (tT_4). Stúpa renálny klírens jódu. Štítna žľaza zvyšuje svoj výkon až o 50 %, aby zabezpečila dostatočnú saturáciu fetu tyroxínom. Tyreoidálne funkčné testy zdravých gravidných žien sa preto líšia od negravidných⁽¹⁸⁾.

Na základe prvých prác poukazujúcich na znížené koncentrácie TSH u gravidných⁽¹⁹⁾, publikovala ATA (r.2007 a 2011) pre jednotlivé trimestre špecifické normy pre TSH^(1,2). Vzhľadom na to, že v Európe neboli k dispozícii takéto práce, napriek určitej zdržanlivosti prijala tieto normy aj ETA v r. 2014. Normálne rozpätie pre prvý trimester sa udáva 0,1 – 2,5 mIU/l, pre druhý 0,2 – 3 mIU/l a tretí 0,3 – 3 – 3,5 mIU/l. Dolná hranica pre fT_4 je 10,3 pmol/l⁽⁴⁾. Tieto „normy“ sa veľmi rýchlo a bez adekvátnej diskusie udomácnili vo väčšine krajín a dostali sa aj do našich štandardných postupov⁽¹⁷⁾.

Na základe ďalších prác po celom svete a výsledkov od viac ako 60 000 tehotných žien prijal pracovný kolektív ATA posilnený aj o európskych expertov v r. 2017 voľnejšiu hornú hranicu normy pre TSH. V prvom trimestri sa dolná hranica znižuje o 0,4 mIU/l a horná iba o 0,5 mIU/l oproti negravidným zdravým že-

nám, čo zodpovedá hodnote 4 mIU/l. ATA odporúča, aby si každá krajina (či etnikum) vytvorila vlastné normy pre TSH. Ak nie sú k dispozícii, hornou hranicou normy by mala byť hodnota 4 mIU/l. Referenčné rozpätie TSH sa týka iba žien s negatívnou osobnou anamnézou tyreopatie, optimálnym príjmom jódu a negatívnou antityreoidálnych autoprotilátok^(2,3).

Je chybou, že tieto nové poznatky sa nepreniesli u nás do praxe. Stále sa akceptuje pôvodná hodnota 2,5 mIU/l, čo falošne zvyšuje počty pacientok so SH. Mnohé tehotné ženy sú takto zbytočne stresované a aTPO negatívne pacientky sú zbytočne liečené tyroxínom. Spôsobuje to aj nadmerné zaťažovanie gynekológov a endokrinológov.

Zníženie dolnej hranice normy TSH možno pozorovať vo všetkých štúdiách. V malom percente tehotných žien môže byť koncentrácia TSH takmer nedetegovateľná ($< 0,01$ mIU/l), pričom stále ide o normálnu graviditu. Čo sa týka klinického významu suprimovaného TSH, subklinická hypertyreóza, na rozdiel od subklinickej hypotyreózy, nemá negatívny vplyv na graviditu⁽³⁾.

Hypotyreóza a gravidita

Primárna maternálna klinická/manifestná hypotyreóza je definovaná zvýšením TSH nad hornú hranicu a poklesom FT₄ pod dolnú hranicu referenčného rozpätia pre gravidné. Za klinickú hypotyreózu sa považuje aj situácia TSH ≥ 10 mIU/l bez ohľadu na výsledok FT₄. Pri SH je hladina FT₄ v norme, TSH nad hornou hranicou normy, avšak < 10 mIU/l. AIT postihuje 5 – 15 % tehotných žien, zvýšenú koncentráciu TSH majú 2 – 3 % a manifestnú hypotyreózu 0,3 – 0,5 % gravidných. Tzv. izolovaná hypotyreoxinémia je veľmi zriedkavá. Je definovaná zníženou koncentráciou FT₄ iba v prvom trimestri gravidity pri normálnej koncentrácii TSH. V neskorších fázach tehotenstva koncentrácia FT₄ fyziologicky klesá^(1,2,3,4).

Klinická/manifestná hypotyreóza významne zvyšuje riziko arteriovej hypertenzie, preeklampsie, gestačného diabetu mellitu, nízkej pôrodnej hmotnosti, tehotenských strát (úmrtí plodu, potratov), intrauterinnej rastovej retardácie, ako aj riziko zníženia IQ dieťaťa^(20,21). Na tomto mieste je však potrebné zdôrazniť, že pokles IQ je iba mierny (niekoľko bodov) a neporovnateľný s poklesom intelektu pri ťažkom ID. V jednej z ťažiskových prác zameraných na pokles intelektu detí, ktoré sa narodili matkám s hypotyreózou, sa zistil priemerný pokles IQ o 7 bodov a IQ < 85 u 19 % z nich v porovnaní s 5 % u detí, ktoré sa narodili eutyreóznym matkám⁽²²⁾.

Vplyv SH na graviditu je menej jasný ako pri klinickej hypotyreóze. Výsledky mnohých prác boli diskrepantné. Na základe novších štúdií ATA aj ETA uvádzajú, že SH gravidných žien zvyšuje riziko gestačného diabetu štvornásobne, nízkej pôrodnej hmotnosti trojnásobne, riziko potratov a predčasných pôrodov dvojnásobne a preeklampsie dvojnásobne^(2,3,4). Názory na vplyv SH na IQ dieťaťa sú v súčasnosti diskrepantné. Prispeli k tomu dve veľké štúdie, ktoré nedokázali vzťah medzi materským TSH na začiatku gravidity a kognitívnym vývojom u detí^(23,24). Ďalšie dve veľké multicentrické štúdie nedokázali zlepšenie kognitívnych funkcií u detí, ktorých matky sa v gravidite liečili na SH tyroxínom oproti deťom, ktorých matky sa neliečili^(25,26).

Substitučná liečba manifestnej klinickej hypotyreózy syntetickým tyroxínom upravuje gynekologicko-pôrodné komplikácie a normalizuje neurointelektuálny vývoj dieťaťa, ak sa začne včas. Liečba je jednoznačne indikovaná^(1,2,3,4). Substitučná lieč-

ba SH upravuje gynekologicko-pôrodné komplikácie. V súčasnosti nie sú k dispozícii dôkazy o jej priaznivom vplyve na neuropsychický vývoj dieťaťa. Vzhľadom na to, že potenciálny benefit prevyšuje potenciálne riziká, liečba sa odporúča. Na substitúciu tzv. izolovanej hypotyreoxinémie nie sú jednoznačné odporúčania, pretože sa nezistilo zlepšenie kognitívnych funkcií detí^(2,3). ETA liečbu odporúča⁽⁴⁾.

Nepoznaná a neliečená hypotyreóza u mladých žien môže spôsobovať problémy s otehotnením. Pri komplexnom vyšetrení pacientky pre sterilitu je potrebné aj vyšetrenie funkcie ŠŽ. Pri liečbe hypotyreózy mladých žien sa podáva taká dávka syntetického tyroxínu, aby koncentrácia TSH klesla do dolnej polovice referenčného rozpätia. Hlavne pri plánovaní gravidity je potrebné dosiahnuť pokles TSH $\leq 2,5$ mIU/l. Prvá laboratórna kontrola sa má urobiť v 4. – 6. týždni gravidity, následne v 4-týždňových intervaloch do polovice gravidity a ešte v 30. týždni. Na udržanie koncentrácie TSH $\leq 2,5$ mIU/l počas gravidity je vo väčšine prípadov potrebné zvýšenie dávky tyroxínu o 30 – 50 %. Je potrebné pamätať aj na to, že častá liečba železom znižuje resorpciu tyroxínu. Po pôrode sa obnovuje pôvodná dávka pred graviditou s následnou laboratórnou kontrolou po šiestich týždňoch^(2,3).

Pri manifestnej hypotyreóze zistenej počas gravidity je potrebná normalizácia laboratórných parametrov čo najskôr. Adekvátnosť substitúcie sa kontroluje prvé týždne vyšetrením koncentrácie FT₄, pretože TSH sa upravuje pomalšie. Po dosiahnutí koncentrácie TSH v rozpätí 0,5 – 2,5 mIU/l stačia kontroly v 4-týždňových intervaloch. Pri adekvátne liečenej hypotyreóze nie sú potrebné žiadne osobitné gynekologické vyšetrenia^(2,3).

Postup pri SH zistenej v gravidite podľa najnovších revidovaných guidelines ATA 2017 kladie dôraz na prítomnosť AIT ako príčiny primárnej hypotyreózy. Substitučná liečba tyroxínom sa odporúča aTPO/aTg pozitívnym ženám pri TSH > 4 mIU/l a aTPO negatívnym ženám pri TSH > 10 mIU/l. Liečbu však možno zvážiť u aTPO pozitívnych žien pri hodnotách TSH $> 2,5$ mIU/l a u aTPO negatívnych s TSH > 4 mIU/l. Liečba nie je indikovaná u aTPO negatívnych žien s TSH ≤ 4 mIU/l⁽³⁾. Pri substituцnej liečbe sa laboratórne kontroly vykonávajú 4- až 6-týždňových intervaloch v prvom trimestri, neskôr raz za trimester. Po pôrode sa liečba prerušuje a funkcia ŠŽ sa kontroluje o 6 a 12 mesiacov⁽⁴⁾. Je potrebné podotknúť, že aj v prípade dokázanej eutyreózy po pôrode sa u väčšiny pacientok s AIT časom vyvinie trvalá primárna hypotyreóza.

Ženám s eutyreóznou AIT, po operačných výkonoch na ŠŽ alebo po liečbe rádiojódom hrozí v gravidite zvýšené riziko vzniku hypotyreózy. Majú mať preto rovnako frekventné laboratórne kontroly ako v prípade liečených hypotyreózných žien^(3,27,28).

Vzhľadom na súčasnú „modernú“ dobu a ľahké podliehanie mladej generácie nezmyselným internetovým informáciám je potrebné na tomto mieste zdôrazniť, že liečba hypotyreózy v gravidite (a vôbec liečba hypotyreózy) sa má zásadne vykonávať iba syntetickými preparátmi tyroxínu. Organopreparáty (sušená štítna žľaza) sa snažia o comeback. Ide však o krok späť. Kým tablety syntetického tyroxínu obsahujú konštantné množstvo hormónu, čo umožňuje exaktné nastavenie pacientovej individuálnej dennej dávky, organopreparáty tento dôležitý fakt nespĺňajú, množstvo hormónov v tabletkách kolíše. Organopreparáty okrem toho majú pomer T₄ : T₃ 4 : 1, kým sekrécia týchto hormónov štítnou žľazou je 14 : 1. Relatívne vyšší obsah T₃ v organopreparátoch rýchlejšie normalizuje zvýšené hodnoty

TSH gravidnej ženy, čo by mohlo viesť k falošnému uspokojeniu. Koncentrácia T_4 v krvi gravidných totiž takto nemusí byť optimálna. Je potrebné zdôrazniť, že väčšina aktívneho T_3 v mozgu plodu vzniká dejodáciou transplacentárne prechádzajúceho maternálneho tyroxínu. Hematoencefalická bariéra plodu je relatívne nepermeabilná pre T_3 , čo je argument proti podávaniu T_3 v gravidite⁽³⁾.

Eutyreózna tyreoidálna autoimunita a gravidita

Viacerí autori poukázali na dvojnásobne zvýšený počet tehotenských strát u pacientok s pozitívou aTPO, aTg alebo oboch (29,30). Napriek tejto jasnej asociácii experti ATA nepredpokladajú kauzalitu v tomto vzťahu. Predpokladajú, že antityreoidálne autoprotilátky sú skôr markerom celkovej imunologickej nerovnováhy ako vlastnou príčinou potratov. U pacientok s anamnézou tehotenských strát a pozitívou aTPO sa dokázali aj iné orgánovo nešpecifické protilátky, antikardiolipínové a antifosfolipidové protilátky⁽³⁾.

Talianski autori opísali 4-násobný pokles tehotenských strát u eutyreózných aTPO pozitívnych pacientok liečených tyroxínom⁽²⁸⁾. K rovnakému výsledku sa dopracovala spomedzi mnohých už iba jediná pracovná skupina⁽³¹⁾. Prácam sa však vytkli určité metodické chyby. Vo veľkej britskej multicentrickej štúdii sa v súbore 952 eutyreózných aTPO pozitívnych gravidných žien nedokázal benefit podávania tyroxínu oproti placebo⁽³²⁾, rovnako vo veľkej čínskej štúdii pacientok po in vitro fertilizácii⁽³³⁾.

Intravenózne podávanie imunoglobulínov sa v týchto prípadoch neodporúča. Neexistujú dostatočné dôkazy pre tvrdenie, že liečba eutyreózných aTPO pozitívnych žien tyroxínom znižuje tehotenské straty. Vzhľadom na jej minimálne riziká ju však možno zvážiť u gravidných žien po predchádzajúcom aborte⁽³⁾. Rovnako nie sú dôkazy, že liečba aTPO pozitívnych sterilných žien má opodstatnenie. Pre tento stav zatiaľ nie sú vypracované odporúčania. Mnohí lekári však v týchto prípadoch tyroxín indikujú.

U mnohých pacientok s doteraz asymptomatickou eutyreóznou AIT v popôrodnom období vzniká tyreotoxikóza. Postihuje 4 – 7 % žien po pôrode. Príčinou je popôrodné vzplanutie autoimunitného zápalu s deštrukciou tkaniva ŠŽ a pasívnym vyplavením zásob HŠŽ do obehu. Ochorenie sa nazýva popôrodná tyreoiditída. Tyreotoxikóza sa v priebehu mesiaca spontánne upravuje. Po nej obyčajne nasleduje dlhšie (niekoľkomesačné) obdobie hypothyreózy. Funkcia ŠŽ sa vo veľkej väčšine prípadov do roka spontánne upraví. Vzhľadom na krátke trvanie tyreotoxikózy jej liečba často nie je potrebná. V ťažších prípadoch sa podáva malá dávka betablokátora. Pri vývoji hypothyreózy sa prechodne podáva substitučná liečba tyroxínom. Po jej ukončení je potrebné vyšetriť funkciu ŠŽ a potvrdiť eutyreózu^(1,2,3).

Tyreotoxikóza a gravidita

Tyreotoxikóza je klinický syndróm charakterizovaný hypermetabolizmom a hyperaktivitou, spôsobený nadmerným prívodom HŠŽ do periférnych tkanív. Vo väčšine prípadov je spôsobená zvýšenou činnosťou štítnej žľazy (hypertyreózou). Najčastejšou príčinou hypertyreózy je autoimunitne podmienená Gravesova-Basedowova choroba (GB), ktorá postihuje 0,4 – 1 % žien vo fertilnom veku a 0,2 % gravidných. V etiopatogénne chorobe sa uplatňujú autoprotilátky stimulujúce tyreoidu namierené proti TSH receptoru folikulárnych buniek (anti-TSHr,

TRAK). Po väzbe na receptor stimulujú bunky ŠŽ k zvýšenej tvorbe hormónov a k proliferácii. U nás veľmi zriedkavou neautoimunitnou príčinou hypertyreózy je viacuzlová toxická struma alebo toxický adenóm. Pri subakútnej vírusovej alebo tichej (popôrodnej) tyreoiditíde dochádza k pasívnemu vyplavovaniu hormónov pri deštrukcii ŠŽ, bez hypertyreózy. Z gynekologického hľadiska je zaujímavá tyreotoxikóza pri ovariálnej strume.

Oveľa častejšou príčinou hypertyreózy ako GB je v gravidite prechodná gestačná hypertyreóza (GH), časovo limitovaná na prvú polovicu gravidity. Postihuje 1 – 3 % gravidít, je teda 10-krát častejšia ako GB. Je spôsobená stimuláciou ŠŽ vysokými koncentráciami hCG. Často býva spojená s hyperemesis gravidarum. Ďalšie veľmi zriedkavé príčiny hCG indukovanej tyreotoxikózy sú mola hydatidosa a choriokarcinóm.

TSH fyziologicky klesá v prvom trimestri normálnej gravidity, v 5 % až na hodnoty < 0,1 mIU/l. Pri zistení nízkej hodnoty TSH (napr. pri skríningu) je potrebné urobiť diferenciálnu diagnostiku medzi fyziologickým poklesom, GH a skutočnou GB. Každá subnormálna hodnota TSH sa musí hodnotiť vo vzťahu k fT_4 a T_3 . Manifestnú hypertyreózu potvrdzuje popri suprimovanom TSH zvýšená koncentrácia fT_4 a fT_3 . Fyziologický pokles TSH nie je sprevádzaný klinickou symptomatológiou a upraví sa spontánne do jedného mesiaca. Pri rozlíšení gestačnej a basedowovskej hypertyreózy je potrebné oprieť sa o osobnú a rodinnú anamnézu, fyzikálne, USG a laboratórne vyšetrenie. Pozitívna anti-TSHr potvrdzuje GB⁽³⁾.

Manažment gestačnej hypertyreózy závisí od intenzity príznakov. Hyperemesis gravidarum patrí do rúk gynekológa. GH sa na rozdiel od GB nelieči tyreostatikami z nasledovných dôvodov: 1/ hypertyreóza sa spontánne upravuje medzi 14. – 18. týždňom, 2/ tyreostatiká môžu mať teratogénny efekt, 3/ v ojedinelých prípadoch tejto liečby sa nezaznamenal benefit. Pri výrazných ťažkostiach možno indikovať malú dávku betablokátora^(1,2,3).

Neliečená/nedostatočne liečená GB hypertyreóza má vážne následky pre gravidnú ženu aj pre plod. Významne zvyšuje riziko kardiálneho zlyhania (8 – 12 % gravidných), tyreotoxikkej krízy, preeklampsie (17 %), gestačného diabetu, tehotenských strát, predčasného pôrodu (32 – 50 %), nízkej pôrodnej hmotnosti (priemerný pokles 750 g) a novorodeneckej mortality. Existujú publikácie poukazujúce aj na neskoršie neurobehaviorálne poruchy detí takýchto matiek^(2,3,34,35,36).

Liečba skutočnej GB hypertyreózy v gravidite patrí do rúk skúseného endokrinológa. Je to pomerne zložitá problematika, nad rámec tohto článku. Subklinická hypertyreóza nemá nepriaznivé dôsledky ani na gravidnú, ani na plod. Jej liečba sa neodporúča, potrebné sú však dôsledné laboratórne kontroly^(1,2,3).

Z pôrodnického/neonatologického hľadiska je potrebné zdôrazniť, že anti-TSHr prechádzajú cez placentu a môžu spôsobiť novorodeneckú hypertyreózu. Môže sa to stať aj roky po totálnej tyreoidektómii, ak tyreoidálna autoimunita nevyhasla.

Uzlová struma a karcinóm štítnej žľazy

Vďaka vysokej citlivosti USG prístrojov sa menšie nepalpovateľné uzly a ložiskové zmeny diagnostikujú takmer u polovice staršej populácie, pričom nie sú zriedkavé ani u mladších. Dnešné tyreoidálne uzly sú vo väčšine prípadov neoplázie, v 90 – 95 % benígne. Riziko malignity v uzle 5 – 10 % znamená, že ku každej uzlovej strume (s výnimkou cýst a pseudocýst) je potrebné pristupovať ako k potenciálnej malignite. Najdôležitej-

ším vyšetrením uzlovej strumy je tenkoihlová biopsia (FNAB) s cytologickým vyšetrením. Pri potvrdení karcinómu sa indikuje operačná liečba. V prípadoch najčastejšieho diferencovaného karcinómu nasleduje liečba rádiojódom a celoživotná liečba tyroxínom (v podrobnostiach odkazujeme na endokrinologickú literatúru).

Riziko malignity v uzle stúpa v mladom veku pacienta. Aj keď je incidencia karcinómu štítnej žľazy nízka v porovnaní s gynekologickými malignitami, súčasne je to piata najčastejšia malignita u detí a mladých žien.

V súčasnosti jednoznačne dominuje papilárny karcinóm (PTC), ktorý predstavuje viac ako 85 % tyreoidálnych malignít. Vo väčšine prípadov toto ochorenie progreduje pomaly. Má výbornú prognózu, pri dobrom manažmente je 10-ročné prežívanie takmer 100 %, úmrtia sú aj neskôr zriedkavé. Vďaka zavedeniu ultrasonografie do bežnej klinickej praxe sa karcinómy ŠŽ zachytávajú vo včasných štádiách^(37,38).

Diferenciálne diagnostický postup u gravidnej ženy s uzlovou strumou sa nelíši od postupu u negravidnej, indikovaná je FNAB. Jej načasovanie (počas gravidity?, po pôrode?) závisí od aktuálneho klinického a USG nálezu a skúseností vyšetrujúceho/dispensarizujúceho lekára. Operačné riešenie karcinómu ŠŽ v druhom trimestri sa indikuje veľmi zriedkavo, iba v prípade rozsiahleho alebo rýchlo progredujúceho nálezu zisteného v prvom trimestri.

Vo väčšine prípadov sa v súčasnosti zisťujú malé uzlové strumy a karcinómy v počiatočných štádiách, bez predoperačne dokázaných metastáz. V takomto prípade sa odporúča s FNAB počkať do pôrodu^(2,3,37). Pri drobných karcinómoch bez metastáz sa už neindikuje totálna tyreoidektómia, ale lobektómia na strane lézie^(37,38).

Gravidné ženy s uzlovou strumou by mali gynekológovia odoslať na pracoviská s dostatočnými skúsenosťami s manažmentom rakoviny ŠŽ. Skúsenosť by mala zaručiť optimálny postup, aby pacientky neboli zbytočne stresované a nadliečované, a naopak, aby nedochádzalo k oneskoreniu diagnostiky a liečby.

Skríning tyreopatií v gravidite a slovenské reflexie

Skríning je proces vyhľadávania ochorení alebo ich zvýšeného rizika u zdanelo zdravých ľudí. Kritériá pre efektívny skríning zahŕňajú dobre definovanú medicínsky dôležitú chorobu so znáhou incidenciou a prevalenciou. Efektívny skríning musí mať adekvátnu logistiku, musí byť zabezpečený ďalší manažment podchytených jedincov a mal by byť aj ekonomicky prínosný. Všeobecný skríning tyreopatií v prvom trimestri u asymptomatických gravidných žien je kontroverzný. Nesplňa totiž kritériá kladené na všeobecný skríning. Napriek možným komplikáciám v gravidite sú závažné tyreopatie spôsobujúce tieto komplikácie veľmi zriedkavé (tyreotoxikóza postihuje iba 0,2 % gravidných, manifestná hypotyreóza 0,5 %). Význam záchytu a liečby subklinických foriem je sporný. ATA odporúča iba cielené vyšetrenie TSH u gravidných s rodinnou a osobnou anamnézou tyreopatií, s diabetom mellitom I. typu, s anamnézou potratu, predčasného pôrodu, s anamnézou iradiačnej liečby oblasti hlavy a krku, u obéznych a žien pochádzajúcich z oblastí ID^(2,3). Univerzálny skríning nepodporuje ani Americká endokrinologická spoločnosť, Latinskoamerická tyreoidologická spoločnosť (LATA), ani iné národné odborné spoločnosti^(3,4). ETA sa vyjadrila iba ku skríningu SH, aj to bez konkrétnejšieho záveru⁽⁴⁾.

Slovensko je s vysokou pravdepodobnosťou jedinou krajinou, kde sa prijalo v r. 2009 Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu autoimunitných ochorení štítnej žľazy u žien v období tehotenstva⁽¹⁷⁾. Pravdepodobnou príčinou bola explózia vedeckých prác sledujúcich vplyv tyreopatií na graviditu a vývoj plodu, ako aj skutočnosť, že táto téma sa dostala po r. 2000 do centra pozornosti tyreoidológov na celom svete.

Analýzu tohto skríningu vykonali Páleníková a spol. v r. 2017 a Bielík a spol. v r. 2021. Prvá skupina sa zamerala na analýzu 666 patologických laboratórnych výsledkov skríningu, kde sa zistil 81 % podiel pozitivity aTPO, v 50 % zvýšený TSH (z nich 10 % podiel klinickej a 90 % subklinickej hypotyreózy)⁽³⁹⁾. Autorky však neuvádzajú percentuálny záchyt AIT a porúch funkcie ŠŽ u vyšetrených tehotných žien.

Bielík a spol. analyzovali údaje od 16 891 tehotných žien evidovaných v zdravotnej poisťovni Dôvera. Skríningové vyšetrenie TSH a aTPO sa vykonalo u gynekológa iba u 5 901 žien (34,9 %). Z tejto skupiny absolvovalo endokrinologické vyšetrenie 526 žien (3,1 % gravidných). Z nich bola indikovaná liečba u 210 žien, čo predstavuje 1,2 % celého súboru gravidných a takmer 40 % súboru s pozitívnym skríningom. Tyreostatickú liečbu dostalo 6 žien a substitučnú 204. Autori hodnotia skríning ako klinicky aj ekonomicky efektívny. Celkovo 2 568 žien celého súboru (15,3 %) malo už pred tehotenstvom evidovanú tyreopatiu, pričom 905 z nich bralo liečbu (5,4 %)⁽⁴⁰⁾.

Je však naozaj tento všeobecný celoplošný skríning efektívny, ak sa vykonáva iba u tretiny gravidných žien? To určite nie. Má naozaj skríning zmysel, ak sa 5,4 % žien liečilo na tyreopatiu už pred graviditou a na základe skríningu sa začalo liečiť iba 1,2 %? Vyplýva z toho aj fakt, že endokrinológovia na Slovensku si celkom slušne plnia svoje úlohy, ak už pred graviditou podchytili 4-krát viac pacientok, ako sa zachytí v skríningu.

Skríning vo forme spomínaného odborného usmernenia má viaceré závažné organizačné aj odborné nedostatky. Z organizačnej stránky ho vykonáva iba tretina gynekológov. Tí v mnohých prípadoch nevedia interpretovať laboratórne výsledky (čo im ani nemožno vyčítať). Nevedia rozlíšiť fyziologické odchýlky od skutočne patologických hodnôt. Nemajú dostatočnú erudíciu (nikto im ju nezabezpečil) na zhodnotenie, ktorý patologický výsledok patrí naozaj do rúk endokrinológa. Endokrinologické ambulancie sú potom v mnohých prípadoch zbytočne zaťažované neopodstatnenými vyšetreniami. Navyše mnoho gravidných žien sa stretáva so všeobecným odmietaním nových pacientov v endokrinologických ambulanciách, čo je ďalším závažným problémom už aj tak okliešteného skríningu. Takýto skríning naozaj nepotrebujeme! Spôsobuje iba stresovanie pacientok, gynekológov aj endokrinológov. Ak sme chceli skríning, mali sme mať presne vypracovanú jeho organizačnú štruktúru. Pritom by stačilo iba zlepšenie komunikácie medzi gynekológmi a endokrinológmi. Dať pacientke výmenný lístok s tým, že si má nájsť endokrinológa, je neadekvátny postup.

Z odbornej stránky sa od r. 2009 tiež veľa zmenilo. Pôvodné odporúčenia ATA^(1,2), ktoré boli všeobecne akceptované, boli postavené na výsledkoch menších súborov. Postupne, ako pribúdali údaje z veľkých multicentrických štúdií, sa názory začali korigovať. Zmenili sa diagnostické kritériá epidemiologicky aj klinicky najvýznamnejšej funkčnej poruchy – primárnej hypotyreózy. Zvýšenie hornej hranice TSH na 4 mIU/l podporilo aj poznanie, že liečba tyroxínom u aTPO negatívnych žien s TSH

v rozpätí 2,5 – 4 mIU/l nijako nezlepšuje výskyt gynekologicko-pôrodných komplikácií⁽⁴¹⁾. Pri aktuálnej hornej hranici normy pre TSH 4 mIU/l⁽³⁾ by viac ako polovica „pozitívne“ skrínovaných pacientok u nás nemala ordinovanú substitučnú liečbu. Je malou tragédiou, že na tieto korigované hodnoty nikto nereaguje a laboratória stále vykazujú pôvodnú hornú hranicu normy 2,5 mIU/l. Gynekológovia sa potom dožadujú endokrinologického vyšetrenia a pacientky sa zbytočne stresujú.

Spochybní sa prínos liečby SH na zlepšenie intelektu detí^(25,26). Európska pracovná skupina pre predčasné pôrody v rozsiahlej metaanalýze (47 045 gravidných žien) zistila SH u 3,1 % a aTPO pozitivitu u 7,5 %, pričom tieto stavy zvýšili riziko predčasného pôrodu iba o 1,5 %. Autori preto nevidia dôvod pre všeobecný skrínig⁽⁴²⁾. U eutyreózných aTPO pozitívnych žien sa liečba tyroxínom neodporúča pri TSH < 2,5 mIU/l (3,32,33). Z uvedených údajov vyplýva, že za posledné desaťročie významne poklesol podiel gravidných žien indikovaných na liečbu tyroxínom. Je skutočne otázne, či pre približne 0,5 – 1 % tehotných, u ktorých by sa indikovala liečba, je potrebný všeobecný skrínig. V našich podmienkach na základe výsledkov Pálénikovej a spol. a Bielik a spol. by to bolo ešte menšie číslo. Bez skrínigu by mohla byť problémom GB tyreotoxikóza. Vznik tohto ochorenia v gravidite je však veľmi zriedkavý (0,2 %). Vzhľadom na jeho typický klinický obraz by však mali/mohli gynekológovia vedieť diagnostikovať toto ochorenie.

Odhliadnuc od závažných organizačných nedostatkov, na základe novších odborných poznatkov a extenzívnej analýzy Bielik a spol. pokladáme všeobecný skrínig tyreopatií v prvom trimestri gravidity na Slovensku za neopodstatnený a žiadame ho zrušiť. Cílený skrínig u mladých žien je dostatočným opatrením. Endokrinológovia ho vykonávajú uspokojivo. Druhou možnosťou je, aby zástancovia všeobecného skrínigu zložili toto bremeno z pliec gynekológov. Vyšetrenie TSH a aTPO u mladých žien by mohli vykonávať praktickí lekári po prechode do ich starostlivosti od pediatrov. Posunutím vyšetrenia mimo/pred

graviditu by sa významne uvoľnila súčasná napätá situácia a stresovanie gravidných žien.

Záver

Poruchy funkcie ŠŽ v gravidite môžu spôsobovať vážne gynekologicko-pôrodné komplikácie aj poruchy vývoja plodu. Starostlivosť o pacientky vyžaduje dobrú spoluprácu medzi gynekológmi a endokrinológmi. Liečba manifestnej hypotyreózy je jednoznačne indikovaná, odstraňuje gynekologické komplikácie a zabraňuje poškodeniu intelektu dieťaťa, ak sa začne včas. Liečba SH sa odporúča. Prechodná tehotenská hypertyreóza nevyžaduje liečbu tyreostatikami. Neliečená GB tyreotoxikóza predstavuje vážnu hrozbu pre gravidnú aj pre plod. Uzlovú strumu v gravidite by mali riešiť endokrinológovia so skúsenosťami s manažmentom karcinómu ŠŽ. V neposlednom rade je v tehotenstve dôležité optimalizovať príjem jódu.

Napriek uvedenému je všeobecný skrínig tyreopatií v gravidite na Slovensku neopodstatnený. Dôvodom sú nové medicínske poznatky, veľmi nízka incidencia závažných tyreopatií spôsobujúcich komplikácie v tehotenstve, dobrá záchytnosť a liečba tyreopatií už v prekoncepčnom období a nízke percento gravidných žien, ktoré liečbu potrebujú, alebo by z nej profitovali.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme žiaden konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Ján Podoba, CSc.
Klinika endokrinológie LF SZU a OUSA, Heydukova 10, 812 50
Bratislava
e-mail: podoba.jan2@gmail.com, jan.podoba@ousa.sk

Doc. MUDr. Ján Bielik, CSc.
Endokrinologická ambulancia NsP Myjava a Fakulta zdravotníctva,
Trenčianska Univerzita A. Dubčeka, Trenčín
e-mail: jan.bielik@tnuni.sk

Literatúra

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8 Suppl): S1-47.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.
- Alexander E, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie CH, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
- Ermans AM. Etiopathogenesis of Endemic Goiter. In: Stanbury JB, Hetzel BS (Eds). *Endemic Goiter and Endemic Cretinism*. New York: J Wiley 1980: 287-301.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F, et al. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 3): U25-37.
- WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd edn, WHO, Geneva, 2007.
- Podoba J. Endemická struma na Slovensku. Bratislava: Veda 1962: 188 s.
- Podoba J, Reisenauer R. Wirksamkeit der Jodprophylaxe in der CSSR. In: Scriba PC, Rudorff KH, Weinheimer B. (Eds). *Schildkruse* 1981. Stuttgart: Thieme Verlag 1982: 239-247.
- Delange F, Benker G, Podoba J, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-187.
- Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382: 331-337.
- Hynes KL, Otahal P, Hay I, et al. Mild Iodine Deficiency During Pregnancy Is Associated With Reduced Educational Outcomes in the Offspring: 9-Year Follow-up of the Gestational Iodine Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1954-1962.
- Podoba J, Rácová K, Urbánková H, et al. Aktuálne problémy profylaxie ochorení z nedostatku jódu na Slovensku. *Interná med* 2016; 16, 2: 48-53.
- Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutrition* 2004; 58: 979-984.
- Podoba J, Rácová K, Urbánková H, et al. Význam profylaxie ochorení z nedostatku jódu pre vývoj plodu a intelektu človeka. *Slov Gynek Pôrod* 2016; 23: 4-9.
- Podoba J, Hnilica P, Srbecký M, Bednář R. Thyroid volume, goitre and diffuse lymphoid thyroiditis in adolescents after long-term iodine prophylaxis in Slovakia. *J Endocrinol Invest* 1992; 15(Suppl. 5): 14.
- Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu autoimunitných ochorení štítnej žľazy u žien v období tehotenstva. *Vestník MZ SR* 2009; 39, 33-39: 242-244.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathway of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
- Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509-514.
- Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-353.

21. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
22. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
23. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-4234.
24. Julvez J, Alvarez-Pedrenol M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology* 2013; 24: 150-157.
25. Lazarus J, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366: 493-501.
26. Casey BM, Thom EA, Peaceman AN, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376, 9: 815-825.
27. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.
28. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-2591.
29. Stagnaro-Green A, Roman HS, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*, 1990, 264, 1422-1425.
30. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 513-519.
31. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, et al. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74: 265-273.
32. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxisase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 380, 1: 1316-1325.
33. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318, 22: 2190-2198.
34. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
35. Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 946-949.
36. Stagnaro-Green A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54, 3: 478-487.
37. Podoba J, Kajo K, Kaušitz J, et al. Zhubné nádory štítnej žľazy. V: Kaušitz J, Ondruš D. (Eds). Špeciálna onkológia, Bratislava: Solen 2020: 554-593.
38. Podoba J, Grigerová M, Mojtošová E, et al. Nové postupy v liečbe nízkorozikového diferencovaného karcinómu štítnej žľazy a slovenské reflexie. *Interná Med* 2020; 20, 2: 67-72.
39. Páleníková P, Kalafutová I, Horníková Z, et al. Skrining tyreopatií v gravidite – odborné usmernenie v praxi. *Vnitř Lék* 2017; 63, 9: 555-560.
40. Bielik J, Kmečová V, Bielik M, et al. Analýza skriningu ochorení štítnej žľazy v tehotenstve v Slovenskej republike. *Slov Gynek Pôrod* 2021; 28: 120-124.
41. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103, 3: 926-935.
42. The Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322, 7: 632-641.

Fajčenie je rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávania

Ján Murín, Jozef Bulas, Alexander Klabník,
Martin Wawruch, Ľudovít Gašpar

Fajčenie je závažným rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávania (SZ). Len málo štúdií vyhodnotilo prospektívnu asociáciu fajčenia cigariet a tiež ukončenia fajčenia cigariet so SZ so zachovanou (SZ-ZEF) a so SZ s redukovanou (SZ-REF) ejekčnou frakciou. V štúdií ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) sa autori pokúsili túto asociáciu aj kvantifikovať.

U 9 345 účastníkov štúdie ARIC bez anamnézy prítomnosti SZ pri vstupe (rok 2005), ktorí boli vo veku 61 – 81 rokov, bola kvantifikovaná asociácia viacerých parametrov fajčenia cigariet s incidenciou príhod akútnej dekompenzácie SZ. V priebehu sledovania (medián 13 rokov) sa vyskytlo 1 215 príhod akútnej dekompenzácie SZ. V porovnaní s nefajčiarimi bola u fajčiarov cigariet podobná asociácia so SZ-REF aj so SZ-ZEF a relatívne riziko tohto vzťahu bolo okolo 2,0. Preukázali dávkovú závislosť vzťah medzi počtom vyfajčených balíčkov cigariet denne a výskytom príhod SZ. Dlhšie trvanie prerušenia fajčenia cigariet asociovalo s nižším rizikom vzniku SZ, avšak významne zvýšené riziko pre SZ tu perzistovalo aj niekoľko dekád (tri) pre SZ-REF aj pre SZ-ZEF.

Všetky parametre fajčenia cigariet preukazovali významnú a podobnú asociáciu so SZ-REF aj so SZ-ZEF, pričom ukončenie fajčenia cigariet redukovalo riziko vzniku SZ. Fajčenie cigariet je teda významným modifikovateľným rizikovým faktorom pre SZ a je dôležité zabrániť zlozvyku fajčenia v rámci prevencie vzniku SZ.

KLúčové slová: fajčenie cigariet, srdcové zlyhávanie s redukovanou a so zachovanou ejekčnou frakciou, prevencia srdcového zlyhávania, ukončenie fajčenia, rizikové faktory pre srdcové zlyhávanie

Smoking is a risk factor for development of heart failure

Smoking is recognised as a risk factor for heart failure (HF). Only few studies have evaluated the prospective association of cigarette smoking and smoking cessation with HF with preserved (HFpEF) and HF with reduced (HFrEF) ejection fractions. In the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities) the authors tried to quantify these associations.

In 9 345 ARIC study participants without history of HF at baseline in 2005, with an age range 61-81 years, there was quantified association of several established cigarette smoking parameters with adjudicated incidence of acute decompensated HF events.

Over median follow-up of 13 years, there were 1 215 incident HF cases. Compared with never smokers, current cigarette smoking was similarly associated with HFrEF and HFpEF, with adjusted hazard ratios around 2.0. There was dose response relationship for pack-years of smoking and HF. A more extended period of smoking cessation was associated with a lower risk of HF, but significantly elevated risk persisted up to a few decades (three) for HFrEF and HFpEF.

All cigarette smoking parameters consistently showed significant and similar associations with HFrEF and HFpEF. Smoking cessation significantly reduced the risk of HF. Smoking is an important modifiable risk factor for HF and it is important to prevent smoking habits for the prevention of HF.

Keywords: cigarette smoking, heart failure with reduced and with preserved ejection fraction, prevention of heart failure, smoking cessation, risk factors for heart failure

Interná med. 2022; 22 (11): 477-479

Úvod

Srdcové zlyhávanie (SZ) postihuje veľkú časť populácie vo vyspelých krajinách sveta a incidencia i prevalencia ochorenia stále stúpajú⁽¹⁾. Prognóza syndrómu srdcového zlyhávania je napriek pokrokom v diagnostike a liečbe naďalej nedobrá, pretože jednoročná mortalita postihnutých býva na úrovni 30 % od zistenia ochorenia⁽²⁾. Aby sme sa s pandémiou SZ mohli vyrovnáť, tak sa musíme sústrediť nielen na liečbu SZ, ale hlavne na prevenciu tohto ochorenia – osobitne sa to týka SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (SZ-ZEF), kde nemáme jasný prístup k liečbe ochorenia (a tento typ SZ stále stúpa vo výskyte oproti SZ systolického typu, t. j. SZ-REF, teda SZ s redukovanou ejekčnou frakciou, t. j. pod 40 %)⁽³⁾.

Fajčenie je závažným rizikovým faktorom vývoja SZ – zodpovedá asi za 14 % zvýšeného rizika vzniku SZ⁽⁴⁾. Viacero meta-analýz preukázalo zvýšené riziko vzniku SZ u fajčiarov aj u bývalých fajčiarov^(5,6). Avšak len niekoľko štúdií vyhodnocovalo asociáciu fajčenia s jednotlivými typmi SZ, teda so SZ-REF alebo so SZ-ZEF^(7,8,9). Takisto iba niekoľko štúdií prešetrovalo asociáciu fajčenia s výškou rizika vzniku SZ – pričom tieto štúdie analyzovali intenzitu fajčenia (početom spotrebovaných balíčkov cigariet denne), trvanie fajčenia (obvykle vyjadrené v rokoch), ale aj zotrvačnosť vplyvu fajčenia, ak sa s týmto „zlozvykom“ prestane^(10,11).

Zaujímavé sú však výsledky štúdie ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), kde spomínaná asociácia (fajčenie

a vznik SZ) bola kvantifikovaná (nielen obdobím trvania, ale aj ukončením fajčenia) pre SZ, ale aj pre oba jeho typy, t. j. SZ-REF i SZ-ZEF⁽¹²⁾.

Niekoľko dôležitých údajov o ARIC štúdiu v tejto súvislosti

Do ARIC štúdie zahrnuli 15 792 účastníkov vo veku 45 – 64 rokov (išlo o 4 komunity v USA), pričom 1. nábor s vyšetrovaním účastníkov sa začal v rokoch 1987 – 1989. Pre túto analýzu boli vybratí účastníci s údajmi od 1. 1. 2005: išlo o 10 407 účastníkov (vylúčili 877 z nich, pretože už mali prejavy SZ a boli pre toto ochorenie už aj liečení. Z analýzy vylúčili tiež skupinu 275 účastníkov, kde neboli dobre dokumentované ich prejavy ochorenia a jednotlivé chorobné príhody) – teda súbor nakoniec tvorilo 9 345 osôb.

Z hľadiska fajčenia bol hlavný dôraz venovaný fajčeniu cigariet. V priebehu sledovania účastníkov štúdie hodnotili nasledovné parametre fajčenia: a) typ aktívneho fajčiara, bývalého fajčiara a nefajčiara, b) trvanie fajčenia bolo hodnotené v rokoch z minulosti a v rokoch počas ďalšieho sledovania, c) intenzita fajčenia (priemerný počet cigariet denne v prepočte na škatuľku denne a roky fajčenia), d) trvanie obdobia fajčenia, event. s prerušením alebo s ukončením fajčenia.

Iné údaje o účastníkoch: vek (roky), pohlavie, rasa, úroveň vzdelania (bazálne, stredné, vysokoškolské), užívanie alkoholu, hmotnosť a výška, BMI, krvný tlak, krvné laboratórne vyšetrenie (cholesterol, HDL-Ch v sére), eGF (odhadovaná glomerulová filtrácia, CKD-Epi rovnica v ml/min), antihypertenzívna liečba, liečba zvýšených sérových lipidov, diabetes a jeho liečba, prítomné KV ochorenie (prekonaný infarkt myokardu, koronárna reperfúzia, ekg nálezy) a sledované boli prospektívne KV príhody.

Hlavné zameranie v tejto analýze bolo na výskyt SZ (akútna hospitalizácia, stabilné SZ, podľa ejekčnej frakcie hodnotenie prítomnosti systolického SZ-REF či diastolického SZ-ZEF). Zaradení boli sledovaní do 31. 12. 2019.

Výsledky analýzy

A. Vstupné charakteristiky

Priemerný vek účastníkov (9 345 osôb) bol 70,4 roka, 57,3 % bolo žien a 20,8 % bolo Afroameričanov. Fajčiari (aktívni, 8,8 %, t. j. 823 osôb), bývalí fajčiari (48,7 %, t. j. 4 547 osôb) a nefajčiari (42,5 %, t. j. 3 975 osôb), pričom aktívni fajčiari mali nižšie BMI i krvný tlak, vyššiu hodnotu eGF, užívali menej antihypertenzív i liekov na redukciu cholesterolémie a mali vyšší výskyt ischemickej choroby srdca (ICHs). Bývalí fajčiari boli častejšie muži, menej tu bolo Afroameričanov, častejšie užívali hypolipidemicú liečbu a bolo tu najviac osôb s koronárnou chorobou srdca.

B. Asociácia fajčenia s rizikom vzniku srdcového zlyhávania

1. Medián sledovania účastníkov s analýzou projektu bol 13 rokov. Udialo sa 1 215 prípadov akútnej dekompenzácie SZ: v 555 prípadoch išlo o diastolické SZ (SZ-ZEF), v 492 prípadoch išlo o systolické SZ (SZ-REF) a v 168 prípadoch išlo o SZ, kde nebola uvedená hodnota ejekčnej frakcie ľavej komory. Incidencia SZ (pri zohľadnení veku, pohlavia a rasy zaradených) bola 9,7 prípadov SZ na 1 000 osôb rokov pre nefajčiarov (95 % KI: 8,7 – 10,6), 13,5 prípadov SZ pre bývalých fajčiarov (95 % KI:

12,5 – 14,6) a 20,1 prípadov SZ na 1 000 osôb rokov pre aktívnych fajčiarov (95 % KI: 16,7 – 23,5). Súčasne bola vyhodnotená aj incidencia SZ pre oba typy SZ a bola podobná pre SZ-REF i pre SZ-ZEF.

Relatívne riziko (RR) pre výskyt prípadov SZ bolo 2,36 (95 % KI: 1,92 – 2,90) u aktívnych fajčiarov oproti nefajčiarom a RR bolo 1,36 (95 % KI: 1,19 – 1,55) pre bývalých fajčiarov oproti nefajčiarom. Spomenuté relatívne riziko bolo podobné pre oba typy SZ, t. j. pre SZ-REF a aj pre SZ-ZEF.

Aktívni fajčiari (≥ 25 rokov aspoň 20 cigariet denne) oproti nefajčiarom mali dvojnásobne zvýšené riziko vývoja SZ s RR 1,88 – 1,96, aktívni fajčiari (10 – 25 rokov aspoň 20 cigariet denne) oproti nefajčiarom mali riziko vývoja SZ s RR 1,19 – 1,25, pričom aktívni fajčiari (menej ako 10 rokov aspoň 20 cigariet denne) nemali zvýšené riziko výskytu SZ s RR 0,89 – 1,03 (v tomto prípade, štatisticky nevýznamne).

2. Ak pacient prestal byť fajčiarom, tak s trvaním „nefajčiarskeho obdobia“ významne klesalo riziko vývoja SZ. Avšak oproti nefajčiarom toto riziko pre vývoj SZ perzistovalo ešte 20 – 30 rokov s RR 1,34 (95 % KI: 1,07 – 1,67). Riziko bolo podobné pre oba typy SZ (REF i ZEF). Ak pacient prestal byť fajčiarom viac ako 30 rokov, tak sa jeho riziko pre vývoj SZ začalo podobať riziku u nefajčiarov.

Posolstvo

Fajčenie cigariet má silný „dávkozávislý“ vplyv na vznik akútnej dekompenzovaného SZ a nezáleží pritom, či ide o typ SZ-REF alebo o typ SZ-ZEF. Osoby, ktoré fajčili dlhodobo (≥ 25 rokov denne jednu škatuľku, t. j. 20 cigariet), mali dvojnásobne zvýšené riziko vzniku SZ oproti nefajčiarom. Asociáciu fajčenia so vznikom SZ nezmenilo pri štatistickej analýze ani zohľadnenie veku, pohlavia a rasy zaradených osôb.

Prerušenie fajčenia asociovalo so znížením rizika pre vývoj SZ, ale toto riziko celkom zaniklo až po ≥ 30 rokoch od prerušenia fajčenia.

Spomenutá asociácia (fajčenia a vznik SZ) nie je prekvapujúca, pretože fajčenie je významným KV rizikovým faktorom vývoja koronárnej choroby srdca (čo prirodzene evokuje i k vývoju SZ)^(13,14). Fajčenie podporuje i vývoj hypertenzie⁽¹⁵⁾, tiež vývoj arteriálnej tuhosti^(15,16,17), indukuje oxidatívny stres a inflamáciu⁽¹⁸⁾, ale aj vývoj ventrikulárnej tuhosti⁽¹⁹⁾ a mitochondriálnu dysfunkciu v kardiomyocytoch⁽²⁰⁾. Z aspektu rizika vzniku koronárnej choroby srdca (obzvlášť infarktu myokardu) v dôsledku fajčenia, je dôležitý poznatok, že nie je dolná, bezpečná hranica pre fajčenie. Metaanalýza 141 vedeckých štúdií potvrdila, že fajčenie čo len jednej cigarety denne skoro zdvojnásobuje riziko koronárnej choroby srdca (KCHS). Toto riziko je pri vyfajčení 20 cigariet denne dvojnásobné v porovnaní s vyfajčením jednej cigarety. Riziko KCHS je u mužov väčšie v porovnaní so ženami (46 % vs 31 %). Osobitne treba zdôrazniť skutočnosť, že i pasívne fajčenie predstavuje riziko vzniku infarktu myokardu, ktoré zodpovedá približne vyfajčeniu jednej cigarety denne⁽²¹⁾.

Výsledky ARIC štúdie zdôrazňujú skutočnosť, že i fajčenie je významným (ale modifikovateľným) faktorom vývoja SZ. Tento výsledok je vhodné využiť pri edukácii občanov (osobitne mladých osôb), aby došlo k redukcii výskytu KV ochorení vrátane syndrómu srdcového zlyhávania.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0024/21

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: jan.murin@gmail.com

doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.
I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

MUDr. Alexander Klabník, PhD.
Kardiologická ambulancia, Oralek, s. r. o., Námestovo

prof. MUDr. Martin Wawruch, PhD.
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava

prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Fakulta zdravotníckych vied, UCM Trnava

Literatúra

1. Ponikowski P, Anker SD, Al Habib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail 2014; 1: 4-25.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020; 141: e139-e596.
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation 2012; 126: 65-75.
4. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. Am J Med 2009; 122: 1023-1028.
5. Lee H, Son Y-J. Influence of smoking status on risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 2697-2708.
6. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Tobacco smoking and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 279-288.
7. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multi-racial cohort of postmenopausal women. Circ Heart Fail 2016; 9(10): e002883.
8. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J 2013; 34: 1424-1431.
9. Noel CA, LaMonte MJ, Roberts MB, et al. Healthy lifestyle and risk of incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction among post-menopausal women: The Women's Health Initiative study. Prev Med 2020; 138: 106155.
10. Watson M, Dardari Z, Kianoush S, et al. Relation between cigarette smoking and heart failure (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). Am J Cardiol 2019; 123: 1972-1977.
11. Banks E, Joshy G, Korda RJ, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. BMC Med 2019; 17: 128-140.
12. Ding N, Shah MA, Blaha MJ et al. Cigarette smoking, cessation and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2022; 79: 2298-2305.
13. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001; 22: 228-236.
14. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette smoking, smoking cessation, and long-term risk of 3 major atherosclerotic diseases. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 498-507.
15. Unverdorben M, von Holt K, Winkelmann BR. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development. Biomark Med 2009; 3: 617-653.
16. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. Heart Fail Rev 2015; 20: 291-303.
17. Doonan RF, Hausvater A, Scallan C, et al. The effect of smoking on arterial stiffness. Hypertens Res 2010; 33: 398-410.
18. Leone A, Landini L, Jr, Biadi O, et al. Smoking and cardiovascular system: cellular features of the damage. Curr Pharm Des 2008; 14: 1771-1777.
19. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 263-271.
20. Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2019; 139: 1435-1450.
21. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ 2018; 360: j5855. doi:10.1136/bmj.j5855



*Ďakujeme Vám za spoluprácu v roku 2022
a prajeme veselé Vianoce a úspešný štart
do nového roka.*

Eozinofilné ochorenia pľúc

Katarína Bánska

Eozinofilná pneumónia (EP) je skupina zriedkavo diagnostikovaných ochorení, ktorá sa prejavuje pľúcnyimi infiltrátmi a eozinofíliou. Klasifikuje sa podľa etiológie a chronicity. Idiopatická EP je diagnóza per exclusionem, keď sa príčina (infekcia, malignita, liekmi indukované poškodenie pľúc, autoimunitné ochorenie) nezistí. Liekmi indukovaná EP je hlavná príčina sekundárnej EP. Akútna eozinofilná pneumónia (AEP) máva fulminantný priebeh, kým chronická eozinofilná pneumónia (CEP) prebieha pod menej dramatickým obrazom často niekoľko týždňov až mesiacov. Neliečená však môže progredovať do fibrózy pľúc alebo respiračného zlyhania. Patogenéza je vo väčšine prípadov neznáma, aj keď sa v etiopatogenéze dá predpokladať toxický vplyv niektorých biologických (vírusy), chemických (liečivá, kokaín, marihuana, fajčiarsky dym) a fyzikálnych faktorov (prach) na respiračný systém.

KLúčové slová: eozinofília v periférnej krvi, pneumónia, liekmi indukované eozinofilné infiltráty

Eosinophilic pulmonary diseases

Eosinophilic pneumonia (EP) is an essential subset of rarely diagnosed diseases which present with pulmonary infiltrates and eosinophilia. EP is classified by aetiology and chronicity. Idiopathic EP is diagnosis per exclusionem, when other causes (infections, malignity, drug-induced lung disease, autoimmune disease) are excluded. Drug-induced EP is the leading cause of secondary EP. Acute EP is a much more fulminant and severe disease which develops in days, compared to the gradual onset and slowly progressive nature of chronic EP, which can last weeks or months but can also lead to respiratory failure. The pathogenesis of acute EP and chronic EP remains unclear, although toxic effects of certain biological, chemical and physical factors can contribute to etiopathogenesis.

Keywords: eosinophilia in peripheral blood, pneumonia, drug-induced eosinophilic infiltrates

Interná med. 2022; 22 (11): 482-485

Úvod

Eozinofilné choroby pľúc (z angl. eosinophilic lung disease; ELD) sú zriedkavo diagnostikovaná a z hľadiska etiológie heterogénna skupina difúzných ochorení pľúcneho parenchýmu, charakteristická výraznou akumuláciou eozinofilných leukocytov v dýchacích cestách, v alveoloch, v pľúcnom interstíciu a niekedy v periférnej krvi^(1,2). Eozinofília nie je špecifická len pre alergiu a vyskytuje sa pri celom rade iných ochorení. Klasifikuje sa podľa stupňa eozinofílie na ľahkú (počet eozinofilov je 351 – 1 500/mm³), stredne ťažkú (> 1 500 až 5 000/mm³) a závažnú (viac ako 5 000/mm³).

Eozinofilné ochorenia pľúc (ELD) – klasifikácia

Eozinofilné ochorenia pľúc sa rozdeľujú na dve veľké skupiny, a to primárne a sekundárne, v závislosti od toho, či je známa príčina vzniku ochorenia. Primárne ELD sa delia na systémové (Churgov-Straussovej syndróm, hypereozinofilný syndróm) a ohraničené na pľúca (akútna eozinofilná pneumónia, chronická eozinofilná pneumónia, Loefflerov syndróm).

Pri sekundárnych formách ELD môžu byť spúšťačmi vírusy, parazity (*Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* apod) a inhalačné noxy z vonkajšieho prostredia, najčastejšie cigaretový dym, dym z marihuany alebo aj šnupanie kokaínu⁽³⁾ či inhalácia éterických olejov pri arómoterapii⁽⁴⁾. Môže ísť aj o paraneoplastické prejavy pri niektorých solídnych nádoroch (nádory žalúdka, štítnej žľazy, pľúc), hematologických ochoreniach a pri systémových ochoreniach spojiva. Na prvom mieste je preto dôležitá diferenciálna diagnostika a vylúčenie infekčnej príčiny a nádorového ochore-

nia. V pneumologickej klinickej praxi sa častejšie v posledných rokoch stretávame s eozinofilnými pneumóniami po liekoch. Počas pandémie pribudli aj prípady eozinofilných pneumónií počas infekcie SARS-CoV-2^(5,6,7,8,9,10), čo je možno dané aj lepšími diagnostickými možnosťami. Osobitú skupinu tvoria pacienti s reumatickými ochoreniami, kde samotné ochorenie aj liečba môžu vyvolať ELD, dokonca ELD môže stáť na začiatku ochorenia⁽¹¹⁾. Napríklad sulfasalazín, ktorý nepatrí k veľmi známym induktorom ELD a jeho riziko vedľajších účinkov v oblasti pľúc je nízke, vyvoláva štatisticky významne častejšie poškodenie pľúc u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), ak patria k pomalým acetylátorom bez NAT2*4 haplotypu v porovnaní s rýchlymi acetylátormi, ktorí majú aspoň jeden NAT2*4 haplotyp. Štvrtina takýchto pacientov má také závažné nežiaduce účinky v oblasti pľúc, že vyžadujú hospitalizáciu⁽¹²⁾.

Čas od začiatku liečby do rozvoja poliekového eozinofilného ochorenia pľúc je variabilný. Preto treba monitorovať pacientov a včas indikovať pneumologické vyšetrenie v prípade rozvoja dyspnoe alebo kašľa a subfebrilit neustupujúcich po antimikrobiálnej liečbe.

Chronická aj akútna eozinofilná pneumónia sa označuje termínom „idiopatická“ až po vylúčení uvedených príčin.

Klinické prejavy bývajú lokálne a systémové. Respiračné symptómy vždy sprevádzajú celkové príznaky, ktoré niekedy môžu byť dominantné a pacient o nich hovorí viac ako o respiračných. Je to progresívne chudnutie, slabosť, artralgie a nechutenstvo. Niekedy preto ochorenie imituje TBC (tzv. rýchle suchoty). K respiračným prejavom patrí typicky dýchavica, kašeľ, väčšinou neproduktívny, bolesti na hrudníku, piskoty a vrzgoty

Skratky: AEP = akútna eozinofilná pneumónia, ARDS = akútny respiračný distress syndróm, BAL = bronchoalveolárna laváž, CEP = chronická eozinofilná pneumónia EP = eozinofilná pneumónia, RZ, RF = respiračné zlyhanie

pri auskultácii nie sú pravidlom, rovnako ako výpotky v pleurálnej alebo perikardiálnej dutine.

Eozinofilná bronchitída bez astmy (NAEB)

Je to veľmi častá, napriek tomu často nesprávne diagnostikovaná príčina chronického kašľa u nefajčiarov (10 – 30 %), ktorá bol prvýkrát opísaná v roku 1989⁽¹³⁾.

Ochorenie môže imitovať syndróm dráždivého kašľa ako ekvivalent astmy bronchiale.

NAEB je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, v ktorých dominuje infiltrácia eozinofilnými leukocytmi. Rtg pľúc aj spirometria sú u týchto pacientov normálne a bronchokonstrikčný test je negatívny. Nejde teda o astmu ani o jej ekvivalent.

Aby sa odlišila od eozinofilného zápalu v dýchacích cestách pri astme, v anglosaskej literatúre sa označuje ako **non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB)**. Prejavuje sa ako chronický kašeľ (> 8 týždňov) s eozinofiliou spúta > 3 % u nefajčiara s absenciou bronchiálnej obštrukcie, s normálnou dennou variabilitou PEF a negatívnym bronchokonstrikčným testom. V diferenciálnej diagnostike sa musí vylúčiť post-nasal drip a gastroezofágový reflux. NAEB nemáva príznaky v horných dýchacích cestách a výborne reaguje na inhalačné kortikoidy⁽¹⁴⁾. Štatistiky, v akom percente takýto stav prejde neskôr do astmy bronchiale, nie sú známe. Skutočnosť, že u niektorých pacientov eozinofilný zápal v slizniciach dýchacích ciest nevedie k vývoju astmy bronchiale, zatiaľ čo u iných áno, sa vysvetľuje lokalizáciou mastocytov. Kým pri bronchiálnej astme mastocyty infiltrujú aj hladké svalstvo bronchov, pri NAEB mastocyty ostávajú akumulované len v epiteli, čím vedú k obrazu chronickej bronchitídy s kašľom^(15,16). Ochorenie môže mať proťahovaný a chronický alebo epizodický priebeh. Ak je inhalačná protizápalová liečba neúčinná, podávajú sa systémové kortikoidy.

Akútna eozinofilná pneumónia (AEP)

Na začiatku ochorenia stojí závažné poškodenie epitelu dýchacích ciest s následnou akútnou hypersenzitívnou reakciou na inhalované toxické látky. Najčastejšie sa v odbornej literatúre udáva ako príčina fajčiarskeho dymu a vírusy. Počas pandémie sa v odbornej literatúre objavilo nemálo kazuistik, ktoré opisovali akútne eozinofilné pneumónie v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2. V súčasnosti však nie je úplne jasné, či AEP spôsobila vírusová infekcia alebo mohla byť spúšťačom sprievodnej liečby. Zo starších dát je známe, že azitromycín a antimalariká, ktoré sa používali v istých etapách pandémie v terapii COVID-19 ako súčasť farmakologickej intervencie, môžu spúšťať AEP. Menej je už známe, či AEP môže vyvolať aj nová antivírusová liečba. Ak sa vylúčia všetky možné príčiny AEP, možno ju označiť ako idiopatickú.

AEP prebieha dramaticky ako akútne respiračné ochorenie s kašľom a dyspnoe. Ak sa objavujú aj teploty, dokáže dokonale napodobňovať akútnu respiračnú infekciu, dokonca v najťažších prípadoch stav prebieha ako syndróm dychovej tiesne (ARDS) s respiračnou insuficienciou. Výskyt je častejší u mužov. Myalgie a bolesti na hrudníku sa nemusia objaviť naraz s respiračnými problémami, ale v priebehu ochorenia, nie sú však zriedkavé – boli opísané u tretiny pacientov s AEP. Takýto obraz preto často vedie k iniciálnej liečbe zamierenej na infekčný agens.

Na rtg býva obraz mäkkých sťahujúcich sa infiltrátov na periférii pľúc, predilekcia v horných a stredných pľúcnych poliach je síce častá, ale nie je diagnostická. V prípade negatívneho rtg

pľúc je indikované citlivejšie HRCT. Bilaterálne sú prítomné opacities mliečneho skla (GGO) s občasnými konsolidáciami. Distribúcia opacít je väčšinou náhodná a nemá predilekčnú distribúciu. Centrálna akumulácia je však najmenej častá. Až 90 % pacientov má súčasne zhrubnutie interlobulárnych sept. Pleurálne výpotky sú prítomné vo viac ako 60 % prípadov.

Aj keď sú infiltráty pľúc tvorené masívne naakumulovanými eozinofilmi, eozinofília v periférnej krvi je prítomná iba u 30 % pacientov. Dôvodom je asi rýchly priebeh ochorenia, takže sa eozinofília v periférnej krvi niekedy nestihne ani rozvinúť. Bronchoalveolárna laváž (BAL) v špecializovaných centrách má vysokú výpovednú hodnotu, pretože pri akútnej eozinofilnej pneumónii predstavujú eozinofilné leukocyty > 25 % buniek BAL vo viac ako 95 %⁽¹⁷⁾. Najvýpovednejšiu hodnotu má transbronchiálna biopsia. V našej klinickej praxi takýto postup ambulantne nie je všeobecne možný, ak pacient nie je hospitalizovaný na pneumologickom oddelení so zázemím v podobe hrudníkovej chirurgie, dôležitá je preto aj anamnéza a vylúčenie suspektnej príčiny, napr. lieku, infekcie. Ochorenie reaguje rýchlo a dramaticky na steroidy, ktoré sa podávajú krátkodobo, väčšinou 2 týždne v dávke 0,5 mg/kg/deň. Ochorenie nemáva relapsy.

Chronická eozinofilná pneumónia (CEP)

Prvýkrát bola opísaná v roku 1969⁽¹⁸⁾. Ochorenie je poddiagnostikované, udávaná incidencia je 0,23 prípadu/100 000/rok⁽¹⁹⁾.

Výskyt býva častý u žien v strednom veku, po ožarovaní hrudníka a po niektorých liečivách (napr. DMARDs).

Ku klinickým prejavom patrí nevýrazný suchý kašeľ, občas s miernou expektoráciou, dušnosť, auskultačný nález typický pre astmu (piskoty, vrzoty). Bývajú subfebrility, myalgie, nechutenstvo, únava a eozinofília v periférnej krvi. Eozinofília v periférnej krvi v čase diagnózy charakterizuje pacientov s CEP v porovnaní s AEP (80 % vs 20 % pri AEP)⁽¹⁷⁾.

Na rtg bývajú chronicky sa objavujúce prchavé infiltráty, ktoré bývajú u štvrtiny pacientov lokalizované na periférii v horných a stredných pľúcnych poliach ako zrkadlový obraz pľúcneho edému. Môžu však byť prítomné aj bez zonácie, a to bilaterálne. U tých, u ktorých nie je rtg jednoznačný, sa odporúča HRCT, pri ktorom sa u viac ako 80 % pacientov nájdu opacities mliečneho skla (GGO) v typickej periférnej distribúcii. Pleurálne výpotky nie sú typické, ale boli opísané približne u 20 % pacientov. V prípade, že sa ochorenie včas nediagnostikuje a spúšťačiaci liek sa nevysadí, môže viesť k ireverzibilným zmenám na pľúcach.

V súčasnosti k hlavným diagnostickým kritériám CEP patria:

- 1) typické klinické symptómy ≥ 2 týždne,
- 2) abnormálne rtg pľúc/HRCT,
- 3) eozinofília v BAL (eozinofily > 25 %), periférna eozinofília a/alebo iný dôkaz eozinofilnej infiltrácie pľúc,
- 4) vylúčenie infekčnej príčiny (alergická bronchopulmonálna aspergilóza, parazitárna infekcia), autoimúnnej etiológie (Churgov-Straussovej syndróm) a malignity.

Diagnóza je vzhľadom na dlhý zoznam eozinofilných syndrómov per exclusionem a vyžaduje multidisciplinárny prístup. K zrýchleniu diagnostiky pomáha vyšetrenie stolice a spúta na parazity, hematologické vyšetrenie, vysadenie suspektného liečiva z terapie a BAL. Po preliečení parazitárnej infekcie dochádza najneskôr do 3 týždňov k ústupu všetkých symptómov aj rtg nálezu. V prípade, že sa vylúči parazitárne a onkologické ochorenie ako príčina CEP a existuje podozrenie na niektorý liek, pacienti veľmi dobre a rýchlo reagujú na vysadenie spúšťačacieho

liečiva rýchlym ústupom systémových príznakov do niekoľkých hodín až dní (eliminácia liečiva), pričom k ústupu respiračných príznakov môže dochádzať pomalšie, v závislosti od toho, ako dlho trvala expozícia liečiva, ktorý CEP spustil. Pri dlhšom trvaní expozície je úprava respiračných symptómov pomalšia a závisí do značnej miery od toho, či už nastali nejaké ireverzibilné zmeny. V prípade dlhšej expozície lieku, ktorý CEP spustil, môže CEP prejsť do rýchlo progredujúcej obliterujúcej bronchiolitídy až pľúcnej fibrózy. Vyššie riziko prechodu do fibrózy sa pozoruje u starších mužov s vysokým BMI a u týchto pacientov je aj vyššia mortalita. U väčšiny pacientov však CEP relatívne rýchlo ustupuje po vysadení lieku, ktorý ochorenie spustil, pričom rekonvalescenciu urýchľujú kortikoidy. Podáva sa buď prednizón v dávke 0,5 mg/kg/deň alebo v priemernej dávke 30 mg/deň. Na systémovej kortikoterapii sa symptómy aj rtg nález upravujú do niekoľkých dní, ak nedošlo k ireverzibilným zmenám (fibróza). Kortikoidy je však nutné podávať dlhšie ako pri AEP, a to rádo vo mesiace. Predčasné vysadenie vedie k relapsu, ktorý sa, naopak, nikdy nepozoruje pri AEP.

Churgov-Strausovej syndróm

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (synonymá: alergická granulomatózna angiitída, alergická granulomatóza) je systémove ochorenie, ktoré sa manifestuje astmou bronchiale, eozinofilným granulomatóznym zápalom a nekrotizujúcou vaskulitídou.

Ochorenie má charakteristickú evolúciu v čase:

- **Prodromálna fáza** – prebieha pod obrazom alergického ochorenia (astma bronchiale, alergická rinitída alebo pansínusitída s polypmi, resp. oboje naraz) často celé roky, kým dôjde k rozvoju systémového eozinofilného granulomatózneho zápalu s postihnutím viacerých orgánov.
- **Fáza eozinofilie** – pri nej dochádza k tkanivovej infiltrácii eozinofilnými leukocytmi pľúc, pažeráka, žalúdka a iných orgánov. V tejto druhej fáze sa objavujú aj systémove, aj orgánové prejavy – únava, nechutenstvo, úbytok hmotnosti, horúčky alebo len subfebrilita, potenie, kašeľ, astmatické prejavy napríklad liečba inhalačnými steroidmi, bolesti brucha a hnačky. V tejto fáze je prítomná aj hypereozinofília v periférnej krvi.
- **Fáza nekrotizujúcej vaskulitídy** – postihuje cievy malého a stredne veľkého kalibru a vedie k postihnutiu najčastejšie srdca, pľúc, obličiek, lymfatických uzlín a svalov. K symptómom patria krvavé hnačky, hematuria, artralgie, obraz myokarditídy, mononeuropatie alebo senzomotorické polyneuropatie, kŕčové stavy až kóma. S tým, ako ochorenie progreduje do tretej fázy, zvyčajne sa zmiernia astmatické symptómy. Väčšina pacientov má kožné prejavy typu pľuzgierov, hemoragických nodulov s centrálnou nekrózou. Niekedy sa na koži vytvárajú granulómy.

Pacientmi sú väčšinou muži s kortikodependentnou astmou, ktorá trvá dlhšie ako 10 rokov. Ochorenie sa niekedy odmaskuje pri nasadení antagonistov leukotriénových receptorov, pretože majú deklarovaný účinok šetriaci steroidy. Ku klinickým prejavom neurologického poškodenia v rámci vaskulitíd patrí aj mononeuropatia. Vysoká morbidita a mortalita je však daná najmä postihnutím kardiovaskulárneho systému.

Toto ochorenie sa ako jediné zo skupiny ELD spája v 40 – 50 % s pozitívou špecifických protilátok, tzv. protilátok proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (ANCA), a preto sa aj zara-

ďuje medzi systémove vaskulitídy. V súčasnosti poznáme tri systémove autoimunitné vaskulitídy, ktoré postihujú drobné cievy a spájajú sa s pozitívou ANCA protilátok. Sú to:

- Mikroskopická polyangiitída (MPA)
- Granulomatóza s polyangiitídou (Wegenerova granulomatóza)
- Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou – Churgov-Strausovej syndróm

Lahké formy ochorenia sa liečia prednizónom, pri postihnutí srdca, obličiek, tráviaceho traktu alebo pri neurologickom postihnutí sa do liečby pridáva cyklofosamid, prípadne metotrexát alebo azatioprin. Touto liečbou sa dosiahne remisia u 90 % pacientov. Astma, ktorá vzniká nezávisle od vaskulitídy, pretrváva u druhej väčšiny pacientov aj v období, keď už vaskulitída odznela. Takíto pacienti často vyžadujú dlhodobé podávanie nízkych dávok systémových kortikoidov alebo vysoké dávky inhalačných kortikoidov.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Tento syndróm sa kedysi označoval pojmom „chronická eozinofília“, pričom sa definuje ako perzistujúca eozinofília s $> 1\,500$ eozinofilov/mm³ v periférnej krvi, počas viac ako 6 mesiacov.

Liečba závisí od toho, o aký subtyp HES ide. Prvotným cieľom je redukovať zvýšenú populáciu eozinofilných leukocytov, aby sa zabránilo poškodeniu vitálnych orgánov. Syndróm má dva varianty: 1) „lymfocytový variant“ (30 %), ktorý je výsledkom monoklonálnej proliferácie fenotypovo abnormálnych a aktivovaných Th2 lymfocytov a 2) chronická eozinofilná leukémia s prítomnosťou tyrozínkinázy FIP1L1/PDGFRA. Základom liečby sú systémove steroidy, ale používa sa aj hydroxyurea, vinkristín a imatinib. Keďže hypereozinofilný syndróm sa spája s koagulačnými abnormalitami, pacienti vyžadujú aj dlhodobú liečbu perorálnymi antikoagulantami. Terapia myeloproliferatívneho variantu je zložitá, horšie reaguje na systémove kortikoidy a v terapii sa dnes využíva inhibitor tyrozínkinázy imatinib. V liečbe lymfoproliferatívneho variantu sa podávajú steroidy a inhibitor IL-5 mepolizumab, ktorý je schválený aj na liečbu refraktérnej eozinofilnej pneumónie. Pridanie mepolizumabu má efekt šetriaci steroidy.

Záver

Eozinofilné ochorenia pľúc (ELD) predstavujú zriedkavo diagnostikovanú heterogénnu skupinu difúzných ochorení pľúcneho parenchýmu, pri ktorých sa nachádza masívna infiltrácia eozinofilných leukocytov v epiteli dýchacích ciest, v alveoloch a pľúcnom interstíciu alebo v iných orgánoch. V pneumologickej praxi sa najčastejšie stretávame s ELD po liekoch. Počas pandémie pribudli vo svete aj prípady eozinofilných pneumónií, kde bola pravdepodobným spúšťačom infekcia SARS-CoV-2. V posledných rokoch sa zlepšila diagnostika jednotlivých subtypov a tým aj liečba ELD, naďalej však mnohé prípady ostávajú poddiagnostikované.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Bánska, PhD.
Pneumoftizeologická ambulancia
Poliklinika Karlova Ves,
Líštie údolie 57
841 04 Bratislava
e-mail: cederkatban@gmail.com

Literatúra

1. Cottin V. Eosinophilic Lung disease. Clin Chest Med 2016, 37: 535-56.
2. Suzuki Y., Suda T. a kol. Allergology International 2019, 68: 413-419.
3. Oh PI, Balter MS. Thorax 1992, 47: 478-479.
4. Kodama T., Watanabe T., Mataka N. a kol. <https://doi.org/10.1016/j.rm-cr.2022.101657>.
5. Jones B.M., Murray E.Y., Crosby C. a kol., IDCases 2021, 25 e01166.
6. Nasim F., Paul J.A., Boland-Froemming J. a kol. IDCases 2021, 34, 101496.
7. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. J Allergy Clin Immunol. 2020, 146 (1): 1-7.
8. Araujo, M., Correia, S., Lima A.L. a kol. Pulmonology, 2022, 28: 62-64.
9. Murao K., Saito A., Koji K. a kol. Respirol Case Report 2020, 8: 1-3.
10. Bánska, K., Lukáčová, O. Interná med. 2022, 22: 329-333.
11. Norman D., Piecyk M., Roberts, D.H. Chest 2004, 3: 993-995.
12. Tanaka E., Taniguchi A., Urano W. a kol., J Rheum 2002, 29: 2492-2499.
13. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, a kol. Lancet 1989, 1: 1346-1348.
14. Yıldız T., Dülger S. Turk Thorac J 2018, 19: 41-45.
15. Fujimura M. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161: 1764-1765.
16. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, a kol. Clin Exp Allergy 2000, 30: 41-47.
17. Bartal C., Sagi I., Barski L. a kol. Medicine 2018, 97: 1-6.
18. Carrington a kol. N Engl J Med 1969, 280: 787-798.
19. Sveinsson QA, Isaksson HJ, Gudmundsson G. a kol. Laeknabladid 2007, 93: 111-116.

Rizikové faktory vzniku klostrídiových enterokolitíd a ich vplyv na mortalitu

Ján Hockicko, Ivana Hockicková, Patrícia Lenártová, Martin Novotný

Ciel' práce: V práci analyzujeme rizikové faktory vzniku klostrídiových kolitíd a ich vplyv na mortalitu u pacientov hospitalizovaných na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach.

Materiál a metódy: Pearsonovým chí-kvadrátovým testom a Mannovým-Whitneyho U testom sme štatisticky vyhodnotili 348 pacientov. Zber dát prebiehal v rokoch 2011 – 2019.

Výsledky: Štatisticky významným faktorom vplývajúcim na mortalitu pacientov bolo užívanie antacid a antibiotík v predchorobí, najmä cefalosporínov a kolistínu. Významnou mierou sa na mortalite podieľali pacienti s pridruženými malignitami či ich predošlý pobyt na oddeleniach intenzívnej medicíny.

Záver: Včasným stanovením rizikových faktorov vieme modifikovať liečbu pacientov tak, aby sme predchádzali vzniku CDI. Skórovacie vzorce na podklade rizikových faktorov nám pomáhajú zefektívniť liečbu, a tým znižovať mortalitu.

Kľúčové slová: Clostridioides difficile; mortalita; rizikové faktory

Risk factors for the development of clostridial enterocolitis and their impact on mortality

Background: We analyze the risk factors of Clostridioides difficile infections and their impact on mortality in patients hospitalized at the Department of Infectious Diseases and Travel Medicine in Košice.

Materials and methods: We statistically evaluated 348 patients by Pearson's chi-square test and Mann-Whitney's U test. Data collection took place in the years 2011-2019.

Results: The use of antacids and antibiotics in previous treatment, especially cephalosporins and colistin, was a statistically significant factor influencing patient mortality. Patients with pre-existing malignancy or their previous stay in intensive care units were a significant contributor to mortality.

Conclusions: We can modify the treatment of patients to prevent the development of CDI by early determination of risk factors. Scoring formulas based on risk factors help us to improve the treatment and thus reduce mortality.

Keywords: Clostridioides difficile; mortality; risk factors

Interná med.2022; 22 (11): 487-491

Úvod

Infekcie spôsobené Clostridioides difficile (CDI, z angl. Clostridioides difficile infection) tvoria veľmi významnú nozologickú jednotku, ktorej incidencia v posledných dekádach významne narastá. V priebehu roka 2020 bolo hlásených na Slovensku spolu 3 569 ochorení (chorobnosť 65,48/100 000 obyvateľov), čo je oproti roku 2019 (keď bolo hlásených 4 201 prípadov) pokles o 15 %, avšak v porovnaní s 5-ročným priemerom ide o nárast o 32 %. Najviac ochorení bolo hlásených vo vekovej skupine 65+ (321x) a 55- až 64-ročných (59x). Väčšina ochorení (2 861; 80,2 %) bolo hlásených ako nozokomiálna nákaza⁽¹⁾. Určovanie širokého spektra rizikových faktorov, ktoré stoja za vznikom CDI, má vplyv na použitie ideálnej iniciálnej terapie, úpravu chronickej liečby pacienta a jeho komplexný manažment. Vzhľadom na to, že CDI je ochorenie recidivujúce, je rozpoznanie rizikových faktorov o to dôležitejšie. Rekurentná epizóda je charakterizovaná podľa medzinárodných odporúčaní vznikom symptómov do 8 týždňov od vyliečenia predošlej epizódy⁽²⁾. Rekurencia CDI sa podieľajú významnou mierou na celkovej morbidite a sú záťažou pre nemocničné zariadenia tak medicínsky, ako i finančne.

Rizikové faktory sme rozdelili do 3 skupín. Prvou sú farmakologické aspekty ako vplyv antibiotík či antacid na gastrointestinálne prostredie. Do druhej skupiny sme zaradili vplyvy hostiteľa, napr. vek či pacientove komorbidity. Tretiu skupinu

charakterizujú klinické aspekty, a to dĺžka hospitalizácie pacienta pred vznikom CDI, rozdielnosť oddelení, kde CDI vznikla, či predošlý chirurgický výkon.

Farmakologický vplyv

Antibiotiká

Negatívna rola antibiotík na črevnú mikroflóru je dobre známa. V celosvetovom meradle nie sú antibiotiká distribuované rovnomerne, rôzne krajiny majú rôznu antibiotickú politiku, či dokonca sa môžu preskripcie antibiotík líšiť od oddelenia k oddeleniu. Podľa viacerých štúdií a metaanalýz klindamycín zvyšuje riziko vzniku CDI 8- až 20x, cefalosporíny a fluorochinolóny 3- až 5x^(3,4,5). Makrolidy sú asociované s 2- až 3x vyšším rizikom vzniku CDI v komunite, ale, naopak, nie v prípade CDI získaných v nemocnici^(6,7,8). Tetracyklíny neboli spájané so vznikom CDI v žiadnych podmienkach^(6,7,9). Pri aminoglykozidoch nebol zistený signifikantne vyšší podiel CDI získaných v nemocniciach⁽⁹⁾.

Antacidá

Medzi antacidá spájané so vznikom CDI patria inhibítory protónovej pumpy (PPI, z angl. proton pump inhibitors) a blokátory H2 receptorov. Už v roku 1993 Walker a kol. naznačili, že blokátory H2 receptorov môžu za zvýšený výskyt CDI⁽¹⁰⁾. Neskôr v r. 2001 Yip a kol. zistili asociáciu použitia PPI so vznikom CDI⁽¹¹⁾.

Tabuľka 1. Priemerné hodnoty sledovaných parametrov

	ATLAS	Vek	Teplota	Leukocyty	Albumín	CRP	PCT
Priemer	4,85	71,43	37,1	13,90	28,19	119,42	2,04
Št. odchýlka	1,80	15,58	1	11,01	7,17	96,92	10,38

Vo veľkej metaanalýze Trifan a kol. bolo spracovaných 56 štúdií na 356 683 pacientoch. Bola potvrdená signifikantná asociácia užívania PPI so vznikom CDI v porovnaní s pacientmi, ktorí PPI neužívali (Odds ratio 1,99) ⁽¹²⁾. Presný mechanizmus, ktorým terapia PPI prispieva k nárastu CDI, nie je úplne jasný. Predpokladá sa, že vegetatívne formy *C. difficile* prežívajú v žalúdočnom prostredí s pH vyšším ako 4 (prirodzené pH žalúdočnej tekutiny je okolo 1, PPI toto pH zvyšujú) ⁽¹³⁾. Iné štúdie poukazujú na to, že dlhodobé užívanie PPI znižuje mikrobiálnu diverzitu, zvyšujú žľazové soli v žalúdku aj zápalovú odpoveď ^(14,15).

Vplyv hostiteľa

Vek a pohlavie

Vek je vo všeobecnosti primárnym rizikovým faktorom vzniku CDI, zvlášť pre recidívy ⁽¹⁶⁾. So zvyšujúcim sa vekom rastie aj incidencia CDI. Podľa štúdie Olsena a kol. je incidencia pacientov vo veku 18 – 44 rokov 47/100 000, veková kategória 45 – 64 rokov mala incidencia 148/100 000 a pacienti nad 65 rokov mali incidencia 628/100 000 ⁽¹⁶⁾. Pacienti vo vyššom veku majú vo všeobecnosti vyššiu morbiditu, strávia viac dní v nemocnici z iných príčin. S vyšším vekom rastie aj závažnosť CDI, čo vyúsťuje do vyššej mortality. Viaceré štúdie poukazujú na to, že aj pohlavie môže mať vplyv na vznik CDI. Finn a kol. analyzovali 31 štúdií, kde vek bol štatisticky významný v 19 štúdiách a ženské pohlavie ako negatívny prognostický faktor v 9 štúdiách ⁽⁴⁾.

Komorbidity

Viaceré štúdie opisujú zvýšené riziko vzniku CDI u pacientov s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva, diabetom mellitom, chronickým ochorením obličiek či malignitami ⁽⁶⁾. Ukazuje sa, že pacienti so zlyhaním obličiek majú vyššiu pravdepodobnosť zlyhania liečby CDI a progresie do početnejších rekurencií. U týchto pacientov je čas výskytu hnačkovitých stolíc dlhší aj počas liečby ⁽¹⁷⁾. Pacienti s pridruženým malígnym ochorením majú vo všeobecnosti horší priebeh infekčných ochorení, obzvlášť pri aktívne prebiehajúcej onkologickej liečbe. Chemoterapia je považovaná za nezávislý rizikový faktor CDI ⁽¹⁸⁾.

Klinické aspekty

So zvyšujúcou sa dĺžkou hospitalizácie rastie aj riziko vzniku CDI. Nemocničné prostredie je častejšie osídlené spórmi *C. difficile*. Kliniky či iné sociálne zariadenia, kde nie je častý výskyt CDI, nemajú dostatočné skúsenosti a rutinu pri zaobchádzaní s infekčným biologickým materiálom, so správnym používaním osobných ochranných pracovných prostriedkov či s dezinfekciou neživých povrchov. Preto tam dochádza k neskoršej diagnostike CDI a rýchlejšiemu rozšíreniu ochorenia v rámci izby či oddelenia ⁽³⁾. Pacienti hospitalizovaní na JIS či OAIM oddeleniach majú zvýšené riziko CDI. Dôvodom je nadužívanie kombinácií antibiotík, častejšie zavádzanie nazo-gastrických sond, mechanickej ventilácie či už samotná dĺžka hospitalizácie ^(19,20).

Materiál a metódy

Retrospektívnou analýzou sme vyhodnotili súbor 348 pacientov hospitalizovaných na Klinike infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ a UNLP v Košiciach v rokoch 2011 – 2019. Boli sledované rizikové faktory vzniku ochorenia a mortality u pacientov s diagnostikovanou CDI. CDI bolo definované ako prítomnosť hnačkovitých stolíc (viac ako 3x denne) a potvrdené pozitívnym testom stolice na toxíny *C. difficile* alebo pozitívnym antigénom glutamátdehydrogenázy či patogénomickým obrazom kolonoskopického vyšetrenia. Štatistické vyhodnocovanie bolo realizované Pearsonovým chí-kvadrátovým testom a Mannovým-Whitneyho U testom.

Výsledky

Základný súbor

V rokoch 2011 – 2019 bolo zaznamenaných 348 hospitalizačných prípadov CDI, z toho 231 žien (66,3 %) a 117 mužov (33,7 %). Priemerné skóre ATLAS bolo 4,85 ($\pm 1,8$). Z jednotlivých premenných v ATLAS skóre bol priemerný vek 71,43 roka ($\pm 15,58$), teplota 37,1 °C (± 1), počet leukocytov 13,9 x 10⁹ ($\pm 11,01$), hladina albumínu 28,19 g/l ($\pm 7,17$). V 291 prípadoch bolo v predchodoch zaznamenané užívanie antibiotík (83,6 %). Priemerné hodnoty CRP boli 119,42 mg/l ($\pm 96,92$), prokalcitonínu 2,04 ng/ml ($\pm 10,38$) (tabuľka 1).

V diagnostike CDI sme zaznamenali 332x pozitívny toxín, 129x pozitívny antigén a 15x bola CDI potvrdená kolonoskopicky.

Tabuľka 2. Výskyt jednotlivých tried antibiotík

ATB	Celková početnosť (n)	%
3-gen. cefalosporín	143	41,1
2-gen. cefalosporín	53	15,2
Aminopenicilíny	56	16,1
Fluorochinolóny	116	33,3
Linkozamidy	67	19,3
Aminoglykozidy	29	8,3
Makrolidy	23	6,6
Kotrimoxazol	17	4,9
Karbapenémy	23	6,6
Piperacilín/taz.	6	1,7
Kolistín	12	3,4

Tabuľka 3. Výskyt vybraných rizikových faktorov

Rizikový faktor	Celková početnosť (n)	%
Renálna insuficiencia	90	25,9
Opiáty	74	21,3
Antacidá	165	47,4
PPI	151	43,4
Chirurgický zákrok	108	31
Malignita	73	21

ky. **Tabuľka 2** ukazuje výskyt jednotlivých tried antibiotík v predošlej liečbe, **tabuľka 3** znázorňuje celkový výskyt rizikových faktorov u pacientov.

Korelácia s mortalitou

Z 348 hospitalizačných prípadov zomrelo 38 pacientov. Štatisticky významné bolo užívanie antibiotík v predchorobí (3,5 % vs 12,4 %, $p = 0,050$). Pri porovnávaní jednotlivých skupín antibiotík pacienti najčastejšie zomierali po predošlom užívaní 3-generačných cefalosporínov (7,3 % vs 16,1 %; $p = 0,010$) a kolimycinu (10,1 % vs 33,3 %; $p = 0,011$). Kompletný prehľad po spracovaní Pearsonovým chí-kvadrátovým testom **udáva tabuľka 4**.

V ďalšom skúmaní sme zohľadnili vplyvy dichotomických premenných na mortalitu. Štatisticky významné bolo užívanie antacid (PPI + blokátory H2 receptorov) (7,7 % vs 14,5 %; $p = 0,039$) a prítomnosť malígneho ochorenia (8 % vs 21,9 %; $p = 0,001$) (**tabuľka 5**).

Predošlá hospitalizácia na OAIM (10,1 % vs 40 %; $p = 0,003$) a hospitalizácia v nemocničnom zariadení vo všeobecnosti (3,1 % vs 12,7 %; $p = 0,027$) mali štatisticky významný vplyv na celkovú mortalitu v našom súbore. U pacientov, ktorí boli lieče-

ní na iných oddeleniach pred vznikom CDI a následne zomreli na CDI, nebol zistený štatisticky významný rozdiel (**tabuľka 6**).

Kardinálne premenné sme spracovali pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. Štatisticky významnými premennými, ktoré majú vplyv na mortalitu, boli vek, počet leukocytov, hladina albumínu, celkové ATLAS skóre, hladiny CRP a PCT. Teplo- ta a dĺžka hospitalizácie pred vznikom CDI štatisticky významné neboli (**tabuľka 7**).

Diskusia

Existujú dva hlavné ciele v prevencii CDI. Prvý je redukovať počty nových prípadov, druhý sa zameriava na zníženie počtu obetí spôsobených CDI. Jednoznačným rizikovým faktorom vzniku CDI je užívanie antibiotík v predchorobí. V našom súbore boli antibiotiká použité v 83,6 % prípadov, a teda pacienti, ktorí užívali antibiotiká, majú 5x väčšie riziko vzniku CDI. To koreluje s veľkou metaanalýzou Eze a kol., kde autori zistili 6x vyššie riziko oproti vzorke pacientov, ktorí antibiotiká neužívali. Ak by sme si porovnali jednotlivé skupiny antibiotík, vo viacerých štúdiách sú najčastejšími vyvolávateľmi cefalosporíny, fluorochinolóny a linkozamidy^(3,4,5,6,7,8,9,15). V našom súbore sme potvrdili, že 3-generačné cefalosporíny sa vyskytovali najčastejšie, v 41 %

Tabuľka 4. Korelácia mortality v závislosti od užívania jednotlivých skupín antibiotík

Exitus pri užívaní:	neužívali	užívali	p hodnota
ATB	2 (3,5 %)	36 (12,4 %)	0,050
3-gen. cefalosporín	15 (7,3 %)	23 (16,1 %)	0,010
2-gen. cefalosporín	30 (10,2 %)	8 (15,1 %)	0,290
Aminopenicilíny	31 (10,6 %)	7 (12,5 %)	0,679
Fluorochinolóny	23 (9,9 %)	15 (12,9 %)	0,395
Linkozamidy	35 (12,5 %)	3 (4,5 %)	0,060
Aminoglykozidy	36 (11,3 %)	2 (6,9 %)	0,468
Makrolidy	33 (10,2 %)	5 (21,7 %)	0,085
Kotrimoxazol	36 (10,9 %)	2 (11,8 %)	0,909
Karbapenémy	35 (10,8 %)	3 (13 %)	0,735
Piperacilín/taz.	36 (10,5 %)	2 (33,3 %)	0,076
Kolistín	34 (10,1 %)	4 (33,3 %)	0,011

Tabuľka 5. Vplyv vybraných dichotomických premenných na mortalitu

Exitus pri:	nemali	mali	p hodnota
Renálna insuf.	30 (11,6 %)	8 (8,9 %)	0,473
Opiáty	27 (9,9 %)	11 (14,9 %)	0,220
Antacidá	14 (7,7 %)	24 (14,5 %)	0,039
PPI	19 (9,6 %)	19 (12,6 %)	0,384
Chirurg. zákrok	24 (10 %)	14 (13 %)	0,412
Malignita	22 (8 %)	16 (21,9 %)	0,001

Tabuľka 6. Vplyv hospitalizácie predošlých oddelení na mortalitu

Exitus po hospit.	Neboli hosp.	Boli hosp.	p hodnota
Hospitalizácia	2 (3,1 %)	36 (12,7 %)	0,027
Interné odd.	11 (7,3 %)	27 (13,7 %)	0,057
Chirurgické odd.	25 (10,2 %)	13 (12,6 %)	0,509
OAIM	34 (10,1 %)	4 (40 %)	0,003
ODCH	35 (11,2 %)	3 (8,3 %)	0,599
KICM	37 (11,7 %)	1 (3,2 %)	0,150

Tabuľka 7. Vplyv vybraných kardinálnych premenných na mortalitu

	Preživší		Zomrelí		Mannov-Whitneyho U hodnota	p hodnota
	Priemer	Štandardná odchýlka	Priemer	Štandardná odchýlka		
ATLAS	4,70	1,80	5,95	1,41	7 093	0,000
Vek	70,82	15,81	76,42	12,7	7 189	0,026
Teplota	37,1	1	36,8	1	4 877	0,081
Leukocyty	12,60	6,90	24,44	24,73	8 175	0,000
Albumín	28,90	7,17	23,20	4,86	2 692	0,000
CRP	109,56	92,43	199,62	96,49	8 958	0,000
PCT	2,01	10,99	2,32	2,81	8 270	0,000
Dĺžka hosp.	14,74	17,15	15,71	13,59	5 509	0,259

prípadoch. Fluorochinolóny a linkozamidy boli zastúpené v menšej miere. Dané výsledky môžu byť ovplyvnené tým, že v našej nemocnici je užívanie 3-generačných cefalosporínov veľmi rozšírené. V bežnej praxi sa často stretávame s prípadmi, keď sa antibiotiká rôzne kombinujú a výsledný vplyv sa sumuje. Z výsledkov našej práce však vieme povedať, ktoré bežne užívané antibiotiká mali najmenší vplyv na rozvoj CDI, a v prípade potreby ich vieme preferovať u zvlášť rizikových pacientov z hľadiska rozvoja CDI. Makrolidy a kotrimoxazol by mohli byť voľbou u ambulantných pacientov (výskyt 6,6 %; 4,9 % v našom súbore), aminoglykozidy či kolistín v nemocničných zariadeniach (8,3 %; 3,4 %). Vo svojej práci Finn a kol. metaanalyzovali 36 štúdií a štatisticky významné, nezávislé rizikové faktory boli vek, antibiotická liečba, ženské pohlavie, užívanie antacid a nedávna hospitalizácia⁽⁴⁾. V porovnaní s naším súborom môžeme potvrdiť, že všetky porovnávané faktory boli vo významne zvýšenej miere prítomné.

Veľmi dôležité sú vplyvy na mortalitu pacientov. Rovnaké faktory, aké sme analyzovali pri vzniku CDI, sme zhodnotili aj v korelácii s úmrtiami. Štatisticky významné bolo užívanie antibiotík vo všeobecnosti ($p = 0,05$), k úmrtiam dochádzalo najmä po užívaní 3-generačných cefalosporínov ($p = 0,01$) a kolistínu ($p = 0,011$). Podľa štúdie Chakra a kol. je užívanie cefalosporínov rizikovým faktorom, kolistín sa však v jeho práci ako rizikový faktor nepotvrdil⁽²¹⁾. Súvis to môže mať s malou vzorkou pacientov, v našom súbore kolistín užívali štyria. V rovnakej metaanalýze porovnávali 30 štúdií s rizikovými faktormi na mortalitu. Autori Chakra a kol. zistili, že vek, leukocyty, hladiny albumínu, CRP, sodíka a kreatinínu mali štatisticky významný súvis s mortalitou na CDI⁽²¹⁾. V našej štúdii sme potvrdili, že vyšší vek, leukocyty, CRP, prokalcitonín, albumín a celkové vyššie ATLAS skóre majú štatistickú významnosť pri porovnaní CDI a mortality. Iné štúdie potvrdili súvis mortality a predošlej hospitalizácie^(3,4,15,21). V našom súbore bol štatisticky významný súvis predošlej hospitalizácie a úmrtí pacientov ($p = 0,027$), zvlášť po hospitalizácii na OAIM ($p = 0,003$). Samotná dĺžka hospitalizácie už štatisticky významná nebola.

Štúdie potvrdili súvis mortality a predošlej hospitalizácie^(3,4,15,21). V našom súbore bol štatisticky významný súvis predošlej hospitalizácie a úmrtí pacientov ($p = 0,027$), zvlášť po hospitalizácii na OAIM ($p = 0,003$). Samotná dĺžka hospitalizácie už štatisticky významná nebola.

Záver

Včasným rozpoznaním rizikových faktorov môžeme predchádzať vzniku CDI, prípadne modifikovať iniciálnu terapiu tak, aby nedošlo k progresii do ťažkých foriem či úmrtiu pacienta. Skórovacie vzorce na podklade rizikových faktorov nám dokážu zefektívniť liečbu, skrátiť dĺžku hospitalizácie a neposlednom rade zlepšiť nepriaznivú ekonomickú záťaž spojenú so starostlivosťou o pacientov s CDI.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ján Hockicko
Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica
L. Pasteura a Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: jan.hockicko@unlp.sk

MUDr. Ivana Hockicková, PhD.

MUDr. Patrícia Lenártová

MUDr. Martin Novotný, PhD.

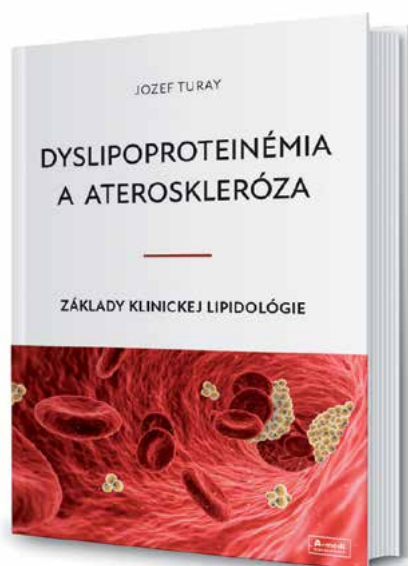
Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica
L. Pasteura a Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

Literatúra

1. Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v Slovenskej republike za rok 2020.
2. Zdroj: <https://www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyročneSpravy.aspx>
3. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 1-26.
4. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for Clostridium difficile infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. J Glob Health. 2017 Jun; 7(1): 010417.
5. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis. 2021 May 19; 21(1): 456.
6. van Rossen TM, Ooijsaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Prognostic factors for severe and recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021 Oct 14; S1198-743X(21)00552-8.
7. ruya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015; 36: 132-141.
8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2326-2332.
9. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 1951-1961.
10. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014; 69: 881-891.
11. Walker KJ, Gilliland SS, Vance-Bryan K, Moody JA, Larsson AJ, Rotschafer JC, Guay DR. Clostridium difficile colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 940-946.
12. Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 572-575.
13. Trifan A, Stanciu C, Gîrleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017 Sep 21; 23(35): 6500-6515.

14. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-1281.
15. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome* 2014; 2: 42.
16. De Roo AC, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Mar; 33(2): 49-57.
17. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of *Clostridium difficile* Infection in an Elderly Population. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jul 19; 5(7): ofy160.
18. Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug; 55 Suppl 2(Suppl 2): S149-S153.
19. Abughanimeh O, Qasrawi A, Kaddourah O, et al. *Clostridium difficile* infection in oncology patients: epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *Hosp Pract* (1995). 2018 Dec; 46(5): 266-277.
20. van Beurden YH, Dekkers OM, Bomers MK, et al. An outbreak of *Clostridium difficile* Ribotype 027 associated with length of stay in the Intensive Care Unit and use of selective decontamination of the digestive tract: a case control study. *PLoS One*. 2016; 11: e0160778.
21. eshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 452-460.
22. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L (2014) Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *PLoS ONE* 9(6): e98400.

VYDALI SME



14 €

A-medi management, s. r. o.
Bárdošova 2, 831 01 Bratislava
amedia@amedia.sk, www.amedia.sk

JOZEF TURAY

DYSLIPOPROTEINÉMIA A ATEROSKLERÓZA ZÁKLADY KLINICKEJ LIPIDOLÓGIE

Hlavný rizikový faktor v etiopatogenéze aterosklerózy a jej komplikácií je dyslipoproteinémia. Zmenený metabolizmus lipoproteínov aktivuje obranný systém organizmu, zasahuje do koagulácie a provokuje endoteliálne bunky cievnej steny k zmenenej metabolickej aktivite. Liečba dyslipoproteinémií je jedným zo základných kameňov v primárnej a sekundárnej prevencii koronárnych chorôb, cerebrovaskulárnych chorôb a ochorení periférnych ciev. Statíny ovplyvňujúce dyslipoproteinémiu sú tretou najúspešnejšou skupinou liekov po objavení penicilínu a kyseliny acetylosalicylovej (aspirínu) v dejinách farmakoterapie. Ateroskleróza, ktorá postihuje artérie je, multifaktoriálne ochorenie determinované rizikovými faktormi, ktoré v industrializovaných krajinách spôsobujú lavínu šírenia aterosklerotických komplikácií. Preto úprava lipoproteinového spektra je základom prevencie rozvoja aterosklerózy a jej komplikácií. Táto monografia má byť východiskom zo sieti informácií, ktoré sa dostávajú k lekárom z elektronických informačných systémov. Má priviesť čitateľa k praktickej aplikácii nových poznatkov z patogenézy, diagnostiky a liečby dyslipoproteinémií, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v procese rozvoja aterosklerózy, resp. jej regresie. Kniha je určená širokému spektru lekárov, ale predovšetkým kardiológom, diabetológom, klinickým biochemikom a všeobecným lekárom.

V predaji na www.amedia.sk/e-shop

Empagliflozín u pacientov s chronickou chorobou obličiek – výsledky štúdie EMPA-KIDNEY

Adrián Okša

Interná med. 2022; 22 (11): 493-494

Chronická choroba obličiek (CKD) je celosvetovým zdravotníckym problémom s priemernou prevalenciou 9 – 13 %. Má často progresívny charakter s rozvojom terminálneho zlyhania obličiek (end-stage kidney disease, ESKD) a potrebou nákladnej dialyzačnej alebo transplantáčnej liečby. Súčasne je CKD významným nezávislým faktorom kardiovaskulárneho (KV) rizika. Aj keď najčastejšou príčinou CKD a terminálneho zlyhania obličiek je diabetes mellitus, väčšina pacientov má nediabetickú formu nefropatie, často len s malou albuminúriou/proteinúriou. Veľké randomizované, placebo kontrolované štúdie (RCT) preukázali renoprotektívny efekt blokátorov renínovo-angiotenzinového systému (RAS), inhibítorov kotransportéra pre glukózu a sodík typu 2 (SGLT-2) a novšie aj nesteroidného antagonistu mineralokortikoidných receptorov finerenónu prevažne v populácii pacientov s diabetom mellitom 2. typu (DM 2) a vyššou albuminúriou. Štúdia EMPA-KIDNEY⁽¹⁾ sa zamerala na účinky inhibítora SGLT-2 empagliflozínu na široké spektrum pacientov s CKD s/bez DM 2 a albuminúriou od normálnych až po vysoké hodnoty.

Pacienti mali odhadovanú glomerulovú filtráciu (eGF) 20 – 45 ml/min/1,73 m² (0,33 – 0,75 ml/s) bez ohľadu na výšku albuminúrie alebo eGF 45 – 90 ml/min/1,73 m² (0,75 – 1,5 ml/s) s albuminúriou (pomer albumínu a kreatinínu v jednorazovej vzorke moču, UACR) ≥ 200 mg/g, resp. 20 mg/mmol. Zaradení boli pacienti s rôznou etiológiou CKD okrem polycystických obličiek a transplantácie obličky. Počas vstupnej fázy (6 – 15 týždňov) boli pacienti nastavení na adekvátnu dávku blokátora RAS, ale mohli byť zaradení aj pri kontraindikácii či intolerancii tejto liečby. V ďalšej fáze boli pacienti randomizovaní na liečbu empagliflozínom 10 mg raz denne alebo placebo. **Primárnym sledovaným cieľom** bola progresia CKD alebo smrť z KV príčin, pričom progresia CKD sa definovala ako ESKD s trvalou potrebou dialýzy alebo transplantáciou obličky, trvalé zníženie eGF pod 10 ml/min, trvalé zníženie eGF od začiatku o ≥ 40 % alebo smrť z renálnych príčin. **Hlavnými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi** boli kompozit hospitalizácie pre srdcové zlyhávajúce alebo smrť z KV príčin, hospitalizácie z akejkoľvek príčiny a smrť z akejkoľvek príčiny. Ostatné sekundárne ukazovatele zahŕňali progresiu CKD, smrť z KV príčin a kompozit ESKD alebo smrť z KV príčin.

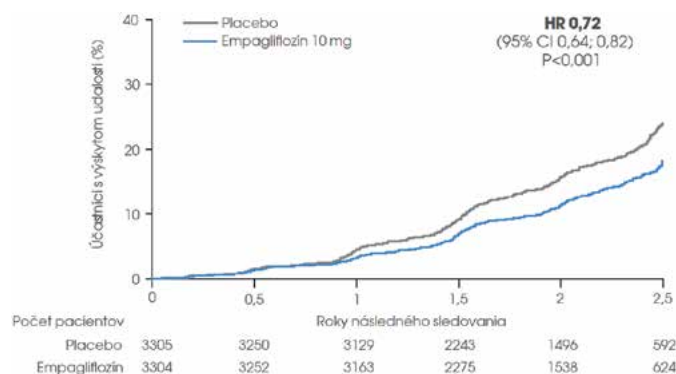
Výsledky. V 241 centrách v 8 krajinách sveta bolo randomizovaných 6 609 pacientov na liečbu empagliflozínom alebo placebo v pomere 1:1. Vybrané základné charakteristiky súboru sú v **tabuľke 1**. Po mediáne času sledovania 2 roky bola štúdia na základe preukázanej účinnosti empagliflozínu pred-

Tabuľka 1. Vybrané základné charakteristiky súboru v štúdiu EMPA-KIDNEY (vysvetlivky v texte).

	Empagliflozín N = 3 304	Placebo N = 3 305
Diabetes mellitus (%)	46,2	45,8
KV ochorenie (%)	26,1	27,4
Príčina CKD (%)		
Diabetes mellitus	31,2	31
Hypertenzná/vaskulárna	21,4	22,4
Glomerulopatia	25,8	24,7
z toho IgA nefropatia	12,5	12,2
Iná	11,7	12,7
Neznáma	9,9	9,2
eGF (ml/min)		
Priemer	37,4	37,3
Distribúcia (%)		
< 30	34,2	34,8
30 – 45	44,4	44,2
≥ 45	21,4	21
UACR (mg/g)		
Medián	331	327
Distribúcia (%)		
< 30	20,1	20,1
30 – 300	28,1	28,4
> 300	51,8	51,6
Blokátory RAS (%)	85,7	84,6

časne ukončená. Empagliflozín v porovnaní s placebo znížil výskyt primárneho cieľového ukazovateľa o 28 % (pomer rizika HR 0,72; 95 % konfidénčné intervaly CI 0,64 – 0,82; hladina štatistickej významnosti $p < 0,001$) (**obrázok 1**). Tento efekt em-

Obrázok 1. Primárny cieľový ukazovateľ progresie CKD alebo KV smrti v štúdiu EMPA-KIDNEY (vysvetlivky v texte).



pagliflozínu bol konzistentný aj v podskupinách pacientov s/bez DM 2, resp. s rôznou úrovňou eGF a významný u pacientov s vyššou albuminúriou (UACR > 300 mg/g, resp. 30 mg/mmol). Ak sa však hodnotila rýchlosť poklesu eGF v priebehu sledovania, v skupine s empagliflozínom bola v porovnaní s placebom menšia vo všetkých podskupinách albuminúrie vrátane normoalbuminurických pacientov. Zo sekundárnych cieľových ukazovateľov empagliflozín významne znížil riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny o 14 % (HR 0,86; 95 % CI 0,78 – 0,95; $p = 0,003$), progresie CKD o 29 % (HR 0,71, 95 % CI 0,62 – 0,81) a kompozitu ESKD alebo smrti z KV príčin o 27 % (HR 0,73, 95 % CI 0,59 – 0,89). Ostatné sekundárne cieľové ukazovatele neboli liečbou ovplyvnené významne, hoci trend v prospech empagliflozínu bol pri všetkých zrejmy. Empagliflozín znížil UACR (geometrický priemer) v porovnaní s placebom o 19 %.

Bezpečnosť. Výskyt závažných infekcií močového traktu a genitálu, závažnej alebo symptomatickej dehydratácie, akútneho poškodenia obličiek, poškodenia pečene, závažnej hyperkaliémie alebo hypoglykémie a fraktúr bol v oboch skupinách pacientov porovnateľný. V skupine s empagliflozínom sa vyskytlo 6 prípadov ketoacidózy verus 1 prípad na placebo a 28 verus 19 prípadov amputácie dolnej končatiny. Celkovo sa však výskyt závažných nežiaducich účinkov, resp. závažných nežiaducich účinkov, ktoré viedli k prerušeniu liečby, v oboch skupinách významne nelíšil.

Celkové zhodnotenie a význam štúdie EMPA-KIDNEY. Efekt empagliflozínu na zníženie rizika progresie CKD alebo KV mortality o 28 % bol v tejto štúdii kvantitatívne podobný ako v predchádzajúcich RCT s kanagliflozínom (CREDENCE)

(2) a dapagliflozínom (DAPA-CKD)⁽³⁾, ale vo významne rozšírenej populácii pacientov s CKD v štádiu 2 – 4 (eGF 20 – 90 ml/min, resp. 0,33 – 1,5 ml/s). Na rozdiel od uvedených štúdií väčšina účastníkov v EMPA-KIDNEY (54 %) nemala DM 2. K ďalším prioritám štúdie patrí, že až 34,5 % pacientov bolo vo veľmi pokročilej fáze CKD 4 s eGF < 30 ml/min (0,5 ml/s). Zároveň boli do štúdie zaradení vo veľkom počte (48 %) aj doteraz málo sledovaní pacienti s UACR ≤ 300 mg/g (30 mg/mmol), resp. vôbec nesledovaní s UACR < 200 mg/g (20 mg/mmol) vrátane 20 % pacientov s normoalbuminúriou < 30 mg/g (3 mg/mmol). Aj u týchto pacientov s relatívne nízkym renálnym rizikom empagliflozín spomalil rýchlosť poklesu eGF v priebehu sledovania podobne ako u chorých s vysokou albuminúriou. Z hľadiska výskytu KV ochorení nebola populácia v EMPA-KIDNEY vysokoriziková a tomu zodpovedal aj relatívne nižší počet KV príhod počas sledovania, čo ovplyvnilo niektoré sekundárne cieľové KV ukazovatele. Kardioprotektívny efekt empagliflozínu však už dostatočne zdokumentovali predchádzajúce RCT v populácii s vyšším KV rizikom, resp. metaanalýzy štúdií s inhibítormi SGLT-2. K významným výsledkom štúdie patrí aj zníženie rizika hospitalizácie z akejkoľvek príčiny o 14 %.

Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY podčiarkujú potrebu včasnej diagnostiky a efektívnej liečby CKD už od jej skorých štádií s cieľom spomaliť progresiu tohto častého a závažného ochorenia.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Adrián Okša, CSc.
LF SZU, Limbová 14, 833 01 Bratislava
e-mail: adrian.oksa@szu.sk

Literatúra

- Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.

Spomienka za profesorom Petrom Gavorníkom

Interná med.2022; 22 (11): 495

Dňa 14. júla 2022 sme sa v Modre rozlúčili s profesorom Petrom Gavorníkom, dlhoročným pedagógom a lekárom na II. internej klinike LFUK a UNB v Nemocnici Staré Mesto. Jeho polstoročná práca v najstaršej nemocnici na Slovensku sa začala na Klinike oftalmológie. Tu ako odborný asistent získaval zručnosti operátora jemných štruktúr oka a ciev. A vtedy sa aj začal jeho úzky vzťah k cievam v organizme: artériám, žilám a lymfatickým cievam, ktorým zasvätil celý svoj profesionálny život. Vtedy zistil, že tu je podstata všetkých ochorení vrátane tých civilizačných, ktoré predčasne usmrcujú našu populáciu. Preto prechádza z Kliniky oftalmológie pracovať na Kliniku fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, kde vtedajší prednostovia (profesori Hensel a Kolesár) vytvorili základ kliniky a rozvoj vedy v oblasti preventívnej kardiológie v našich podmienkach. Klinika prechádzala zmenami názvov: od Fyziatrcko-geriatrickej kliniky Lekárskej fakulty a Fakultnej nemocnice až po II. internú kliniku Lekárskej fakulty a Univerzitnej nemocnice v Bratislave. Pracovisko sa aj vďaka tamajšiemu Výskumnému ústavu ľudskej bioklimatológie a výnimočnému vedeckému kolektívu stalo špičkovým klinickým a výskumným centrom s medzinárodným renomé. Výsledky profesora Gavorníka v oblasti kinezioterapie periférneho artériového ochorenia v II. a III. štádiu sa zaviedli do klinickej praxe aj v zahraničí a boli až neskôr ako u nás zakotvené i v medzinárodných guidelines, dokonca aj v zámorí! II. interná klinika LFUK sa pre kvalitu výučby základov vnútorného lekárstva všeobecne nazývala aj propedeutickou klinikou, kde profesora Gavorníka študenti vždy hodnotili ako najlepšieho učiteľa a dodnes si na neho dobre a s láskou spomínajú mnohí klinickí lekári pracujúci v našej praxi. Profesor Gavorník založil u nás Slovenskú angiologickú spoločnosť a bol jej prvým prezidentom na Slovensku. Ako prezident Slovenskej angiologickej spoločnosti organizoval mnohé odborné podujatia a zvlášť slovenské angiologické zjazdy a kongresy, pričom mnohé z nich boli s medzinárodnou účasťou významných odborníkov v tejto oblasti vo svete. Založil na Slovensku aj prvý odborný angiologický časopis a bol členom vo viacerých redakčných radách odborných časopisov doma i v zahraničí. Vyškoliť celé desiatky špecialistov angiológov v rámci postgraduálneho vzdelávania a desiatky ašpirantov v angiológii u nás a právom mu patrí trvalé miesto zakladateľa tohto novozaloženého odboru na Slovensku. Pracoval aj na tvorbe našej nomenklatúry v patofyziológii a klinike v angiológii, kde spolupracoval so Slovenským jazykovedným ústavom. Druhou expertnou skupinou, ktorú v našich podmienkach rozvinul, bola mykológia. Bol špecialistom v taxonómii v mykológii a diagnostike otráv hubami. Jeho monografia v tomto odbore je našou trvalou základnou literatúrou o otravách jedovatými hubami a liečbe týchto otráv. Po polstoročnej práci sa



však dožil veľkého nevďaku, ktorý až do smrti ťažko znášal. II. internú kliniku LFUK a FNsP vedenia oboch uvedených inštitúcií jednoducho zrušili. Nevedel sa zmieriť s realitou, keď na Vedeckej rade LFUK v júni bola II. interná klinika v oblasti vedy a výskumu hodnotená ako najlepšie pracovisko LFUK a v septembri toho istého roku už neexistovala! Považoval to podľa jeho slov za zločin na študentoch LFUK, pacientoch a na spolupracovníkoch kliniky. Profesor Gavorník odmietol ísť pracovať na inú kliniku a odišiel sklamaný a zatrpknutý do dôchodku. Nikdy do smrti sa nezmieril s týmto nezmyselným rozhodnutím a poukazoval na to, že zhrádko sa ukáže, ako II. interná klinika LFUK a UNB bude na Slovensku chýbať vo výučbe i v liečebnom procese. Aj po odchode na dôchodok trvale publikoval ako predseda angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory: ako sám prvý autor aj ako spoluautor so svojimi už vyškolenými žiakmi – expertmi a prinášal trvale hodnotné články a kapitoly v monografiách. Pritom jeho celkom posledná práca bola prezentovaná iba presne mesiac pred jeho smrťou na Európskom kongrese pre aterosklerózu.

Milý Peter, ďakujem ti v mene stovák pacientov, ktorým si prinavracal zdravie. V mene všetkých tvojich spolupracovníkov, s ktorými si pracoval, za desiatky angiológov a vyškolených špecialistov a ašpirantov. A predovšetkým v mene slovenského zdravotníctva, kde si založil a viedol celkom nový, dnes významne rozvíjajúci sa a prosperujúci zdravotnícky odbor. Odpočívaj v pokoji celkom vedľa takých našich veľikánov ako Ľudovít Štúr či Ignác Bizmayer! Česť tvojej pamiatke!

Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc, FRCP, FECF

Autodidaktický test 11/2022

Garantovaný autodidaktický test skontrolovala a jeho uverejnenie povolila doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Zlyhávajú srdca u pacientov s diabetom mellitom, indikácie ich každoročného testovania

1. Diabetes mellitus vedie postupne k zlyhávaniu srdca pri:
 - a. zníženej funkcii ľavej komory srdca
 - b. zachovanej funkcii ľavej komory srdca
 - c. pri oboch z uvedených
 - d. pri žiadnom z uvedených
2. Včasná diagnostika srdcového zlyhávania u pacientov s diabetom mellitom je stanovením biomarkerov:
 - a. natriuretických peptidov
 - b. troponínov
 - c. žiadneho z uvedených
 - d. oboch z uvedených
3. Hraničná hodnota biomarkera BNP pre podozrenie na srdcové zlyhávanie v praxi je:
 - a. do 35 pg/ml
 - b. nad 35 pg/ml
 - c. do 75 pg/ml
 - d. nad 75 pg/ml
4. Hraničná hodnota biomarkera NT-proBNP pre podozrenie na srdcové zlyhávanie v praxi je:
 - a. do 150 pg/ml
 - b. nad 150 pg/ml
 - c. do 125 pg/ml
 - d. nad 125 pg/ml
5. Vzťah medzi diabetom mellitom a srdcovým zlyhávaním bol potvrdený v epidemiologických sledovaniach:
 - a. Framingham Heart Study
 - b. NHANES I
 - c. v oboch uvedených sledovaniach
 - d. tento vzťah zatiaľ nebol zistený

Fajčenie je rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávania

6. Pri ktorom type srdcového zlyhávania nemáme jasný liečebný prístup?
 - a. pri systolickom srdcovom zlyhávaní s redukovanou ejekčnou frakciou, t. j. $\leq 40\%$
 - b. pri srdcovom zlyhávaní s mid range ejekčnou frakciou v rozmedzí 41 – 49 %
 - c. pri srdcovom zlyhávaní so zachovanou ejekčnou frakciou, t. j. $\geq 50\%$
 - d. pri srdcovom zlyhávaní so zlepšením ejekčnej frakcie pri bežnej liečbe ochorenia

7. Fajčenie je vážnym rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávania. Fajčenie zodpovedá asi za:
 - a. 4 % zvýšeného rizika vzniku srdcového zlyhávania
 - b. 14 % zvýšeného rizika vzniku srdcového zlyhávania
 - c. 24 % zvýšeného rizika vzniku srdcového zlyhávania
 - d. 34 % zvýšeného rizika vzniku srdcového zlyhávania
8. Štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) analyzovala asociáciu medzi rizikom vývoja srdcového zlyhávania a fajčením. Aké boli vstupné charakteristiky pacientov v tejto štúdii?
 - a. vek 64,4 roka, 47,3 % žien, aktívni fajčiari 7,8 %, bývalí fajčiari 38,7 % a nefajčiari 52,5 %
 - b. vek 70,4 roka, 57,3 % žien, aktívni fajčiari 8,8 %, bývalí fajčiari 48,7 % a nefajčiari 42,5 %
 - c. vek 54,4 roka, 37,3 % žien, aktívni fajčiari 8,8 %, bývalí fajčiari 48,7 % a nefajčiari 42,5 %
 - d. vek 68,4 roka, 47,3 % žien, aktívni fajčiari 9,8 %, bývalí fajčiari 48,7 % a nefajčiari 41,5 %
9. Štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) analyzovala asociáciu medzi rizikom vývoja srdcového zlyhávania a fajčením. Incidencia srdcového zlyhávania so zohľadnením veku, pohlavia a rasy bola nasledovná:
 - a. 7,7 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre nefajčiarov
11,5 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre bývalých fajčiarov
18,1 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre aktívnych fajčiarov
 - b. 8,7 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre nefajčiarov
12,5 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre bývalých fajčiarov
19,1 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre aktívnych fajčiarov
 - c. 9,7 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre nefajčiarov
13,5 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre bývalých fajčiarov
20,1 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre aktívnych fajčiarov
 - d. 10,7 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre nefajčiarov
14,5 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre bývalých fajčiarov
21,1 prípadu srdcového zlyhávania na 1 000 osoborokov pre aktívnych fajčiarov

Správne odpovede testu z Internej medicíny 9/2022:

- | | |
|-------|-------|
| 1. c | 11. b |
| 2. a | 12. c |
| 3. b | 13. d |
| 4. d | 14. d |
| 5. a | 15. d |
| 6. a | 16. a |
| 7. b | 17. b |
| 8. a | 18. d |
| 9. c | 19. c |
| 10. a | 20. b |

Hodnotenie testov CME kreditmi:

91 % – 100 % úspešnosť riešenia
2 kredity
80 % – 90 % úspešnosť riešenia
1 kredit
menej ako 80 % úspešnosť
0 kreditov

Návratku s odpoveďami z 11. čísla Internej medicíny treba zaslať do redakcie najneskôr do 30. 1. 2023
Kópia návratky nebude akceptovaná.

Autodidaktický test je akreditovaný Slovenskou lekárskou komorou (SLK) ako garantovaná celoročná vzdelávacia aktivita. Autodidaktický test pozostáva z minimálne 20 otázok, pričom na každú otázku je jedna správna odpoveď.

Akceptované budú len kompletne vyplnené návratky zaslané do stanoveného termínu (rozhoduje dátum poštovej pečiatky uvedený na obálke). Riešiť možno ľubovoľný počet testov v rámci aktuálneho roku. Na konci roku bude ohodnotená úspešnosť riešenia testov, podľa ktorej prideli SLK príslušný počet kreditov.

V aktuálnom roku možno získať 20 kreditov.

10. Štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) analyzovala asociáciu medzi rizikom vývoja srdcového zlyhávania a fajčením. Ak pacient prestal fajčiť, tak s trvaním nefajčiarskeho obdobia klesalo riziko vývoja srdcového zlyhávania. Ale oproti nefajčiarom perzistovalo ešte 20 až 30 rokov s relatívnym rizikom (RR):
- 1,14 (o 14 % vyšším)
 - 1,24 (o 24 % vyšším)
 - 1,34 (o 34 % vyšším)
 - 1,44 (o 44 % vyšším)

Rizikové faktory vzniku klostrídiových enterokolitíd a ich vplyv na mortalitu

11. Aký máme aktuálny nárast CDI v porovnaní s 5-ročným priemerom?
- 15 %
 - 20 %
 - 32 %
 - 54 %
12. Pri akom pH žalúdka prežívajú vegetatívne formy *C. difficile*?
- nižšom ako 1
 - vyššom ako 1
 - vyššom ako 4
 - neprežívajú vôbec
13. Incidencia CDI so zvyšujúcim sa vekom:
- narastá
 - klesá
 - nemení sa
 - nie je závislá od veku
14. Aké antibiotiká boli najčastejšie užívané v súbore pacientov v UNLP?
- linkozamidy
 - fluorochinolóny
 - 3-generačné cefalosporíny
 - karbapenémy
15. Na mortalitu CDI má štatisticky významný vplyv predošlá hospitalizácia na oddelení:
- internom
 - chirurgickom
 - OAIM
 - doliečovacom

Eozinofilné ochorenia pľúc

16. Ktorý výrok necharakterizuje eozinofilnú bronchitídu bez astmy (NAEB)?
- prejavuje sa ako chronický kašeľ (> 8 týždňov) s eozinofíliou spúta > 3 % u nefajčiara s absenciou bronchiálnej obštrukcie
 - bronchokonstriktčný test je negatívny
 - výborne reaguje na inhalačné kortikoidy
 - spirometria býva negatívna, ale denná variabilita PEF býva nad 12 %
17. Ktoré tvrdenie sa netýka chronickej eozinofilovej pneumónie?
- CEP sa častejšie vyskytuje u žien v strednom veku
 - CEP máva postupný nástup príznakov
 - systémové príznaky sú vždy prítomné (chudnutie, subfebrilita, únava, potenie)
 - ochorenie nemá relapsy
18. Eozinofilové pneumónie charakterizuje niekoľko spoločných znakov. Ktorý medzi ne nepatrí:
- abnormálna akumulácia eozinofilných leukocytov v dýchacích cestách, v pľúcnom interstíciu a v periférnej krvi
 - podiel eozinofilných leukocytov pri BAL je vždy vyšší ako 20 %
 - neliečené ochorenie zriedkavo vedie k respiračnému zlyhaniu alebo trvalému poškodeniu pľúc
 - k najčastejším spúšťačom eozinofilnej pneumónie patria liečivá
19. Začiarknite nepravdivé tvrdenie o Churg-Strausovej syndróme (CSS):
- pacienti mávajú často alergické respiračné prejavy, nosovú polypózu a kortikodependentnú astmu bronchiale niekoľko rokov pred CSS
 - kauzálnu úlohu zohrávajú protilátky proti cytoplazme neutrofilov (ANCA), ktoré sú prítomné u 40 % pacientov
 - ochorenie sa klasicky manifestuje v prodromálnom štádiu zhoršením preexistujúcich alergických respiračných prejavov
 - extrémna eozinofília v periférnej krvi nepatrí k typickému obrazu CSS
20. Ktoré z tvrdení o akútnej eozinofilnej pneumónii (AEP) nie je správne?
- kortikoidy pri akútnej eozinofilovej pneumónii majú rýchly nástup účinku
 - kortikoidy stačí podávať 2 týždne v priemernej dávke 0,5 mg prednizonu/kg/deň
 - riziko prechodu do ARDS pri AEP je skoro nulové
 - distribúcia opacít na HRCT je väčšinou náhodná a nemá predilekčnú distribúciu, centrálna akumulácia je však najmenej častá.

Kópiu návratky nie je možné zaslať. Akceptujeme iba originál.

NÁVRATKA AUTODIDAKTICKÝ TEST INTERNÁ MEDICÍNA 11/2022

Zakrúžkujte v každej otázke jednu správnu odpoveď. Akceptované budú len kompletne vyplnené návratky s odpoveďami zaslané do stanoveného termínu (rozhoduje dátum poštovej pečiatky uvedený na obálke). Odpovede nie je možné opravovať. Návratku odošlite najneskôr do 30. 1. 2023 v obálke na adresu: A-medi management, s. r. o., Jarošova 1, 831 03 Bratislava.

- | | | | |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| 1. a b c d | 6. a b c d | 11. a b c d | 16. a b c d |
| 2. a b c d | 7. a b c d | 12. a b c d | 17. a b c d |
| 3. a b c d | 8. a b c d | 13. a b c d | 18. a b c d |
| 4. a b c d | 9. a b c d | 14. a b c d | 19. a b c d |
| 5. a b c d | 10. a b c d | 15. a b c d | 20. a b c d |

**TEST
ONLINE NA
WWW.AMEDI.SK**

Meno a priezvisko:

Adresa pracoviska:

Doručovací adres: (ak je iná ako adresa pracoviska)

Tel.:

e-mail:

Registračné číslo v SLK:

Dátum:

Pečiatka lekára a podpis: