

6
2016/155

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

15 let zkušeností s biologickou léčbou zánětlivých revmatických onemocnění v národním registru ATTRA
Pavelka K. et al.

Časná diagnostika spondyloartritid
Gobelná K., Mann H.

Diferenciální diagnostika monoartritid
Zegzulková K., Forejtová Š.

Osteoartróza ručních kloubů
Šenolt L.

Raynaudův fenomén
Tomčík M.

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie asociovaná s léčbou statiny
Vencovský J.

Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění
Oreská S., Tomčík M.

PŘEHLED AKCÍ POŘÁDANÝCH V LÉKAŘSKÉM DOMĚ V MĚSÍCI PROSINCI 2016

1. 12.	Státní úřad pro jadernou bezpečnost Schůzka držitelů povolení k implementaci nové legislativy do praxe pro pracoviště radioterapie Společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP Novinky v neonatologii ČLS JEP	10.00 – 15.00 16.30 – 19.00
2. 12.	Společnost pneumologická a ftizeologická ČLS JEP Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie	9.00 – 15.00
5. 12.	Státní úřad pro jadernou bezpečnost Schůzka držitelů povolení k implementaci nové legislativy do praxe pro pracoviště nukleární medicíny Spolek českých lékařů Praha Thomayerova přednáška	10.00 – 16.00 17.00 – 19.00
6. 12.	Společnost lékařské mikrobiologie ČLS JEP seminář Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP Aktuality v mikrobiologii	9.30 – 13.00 13.30 – 16.00
7. 12.	Společnost sociální pediatrie ČLS JEP seminář a valná hromada	9.00 – 15.00
8. 12.	Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP Lipitenze - nová doporučení pro kontrolu základních rizikových faktorů	16.00 – 20.00
12. 12.	Společnost sociální pediatrie ČLS JEP 185. klinicko-psychologický den Spolek českých lékařů Praha Předvánoční večer Spolku lékařů českých Praha	9.00 – 13.30 17.00 – 19.00
13. 12.	Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s. slavnostní setkání dlouholetých členů, kolegyně a kolegů...	15.00 – 18.00
14. 12.	Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP Lipitenze - nová doporučení pro kontrolu základních rizikových faktorů	16.00 – 20.00



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Původní práce

Pavelka K. et al. 15 let zkušeností s biologickou léčbou zánětlivých revmatických onemocnění v národním registru ATTRA285

Přehledové články

Grobelná K., Mann H. Časná diagnostika spondyloartritid 294

Zegzulková K., Forejtová Š. Diferenciální diagnostika monoartritid 299

Šenolt L. Osteoartróza ručních kloubů 305

Tomčík M. Raynaudův fenomén 310

Vencovský J. Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie asociovaná s léčbou statiny 319

Oreská S., Tomčík M. Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění324

Recenze

Vybrané kapitoly z intenzivní péče 332

Osobní zprávy 333

Aktuality 336

CONTENTS

Original articles

Pavelka K. 15 years' experience with biological therapy of inflammatory rheumatic diseases in Czech national register ATTRA285

Review articles

Grobelná K., Mann H. Early diagnosis of spondyloarthritis 294

Zegzulková K., Forejtová Š. Differential diagnosis of monoarthritis 299

Šenolt L. Hand osteoarthritis 305

Tomčík M. Raynaud's phenomenon 310

Vencovský J. Immune mediated necrotizing myopathy associated with statin treatment 319

Oreská S., Tomčík M. Cardiovascular risk in rheumatic diseases324

Review

Selected chapters from intensive care 332

Personal News 333

News 336

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2016

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 8. 11. 2016.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Vážení čtenáři,

zabývám se oborem revmatologie již 35 let, takže jsem mohl být přímým účastníkem až neuvěřitelného vývoje, jaký tento obor prodělal.

Vědecká revmatologie vznikla jako obor v 50. letech 20. století, když vyrostla na kořenech fyzioterapie a balneologie, ale postupně se etablovala jako plnohodnotný nadstavbový obor vnitřního lékařství, přičemž přijala mnoho prvků tehdy dalšího mladého oboru, imunologie. Vznikl koncept autoimunitních revmatických onemocnění. Byly popsány první autoprotilátky (např. revmatoidní faktory, antinukleární protilátky) a pomalu přibývaly nové poznatky do vědecké mozaiky o etiopatogenezi těchto onemocnění. Bylo dokumentováno, že tyto choroby vznikají u geneticky determinovaných jedinců (např. u nositelů HLA-B27 nebo HLA-DR4) působením zevních faktorů (např. kouřením u revmatoidní artritidy). Kompletní pochopení celé etiopatogeneze těchto onemocnění, které by vedly k vyléčení všech pacientů, však zatím není k dispozici.

Nicméně poznatky, které byly získány, umožnily vznik celé nové generace léků. Zatímco pilířem léčby zánětlivých revmatických onemocnění byly dříve symptomaticky působící nesteroidní antirevmatika a později první léky ze skupiny tzv. DMARDs (např. soli zlata), které měly pouze slabý efekt na potlačení zánětu a vysokou toxicitu, od 90. let se začal používat methotrexát, což byl první významný milník v moderní farmakoterapii zánětlivých autoimunitních onemocnění. V 90. letech se pak začaly používat biologické léky, které jsou schopné velmi efektivně zánětlivý proces utlumit a v podstatě zastavit rentgenovou progresi nemoci a tím i vznikající disabilitu.

Ve svém článku se zabývám problematikou národního registru biologické léčby, který byl pod názvem ATTRA založen již v roce 2001. Jde o nejlépe vedený registr léčby v České republice a je také jediný ve střední a východní Evropě. Unikátní je jednak tím, že je celonárodní a že jsou do něj zařazení de facto všichni léčeni pacienti, jednak tím, že stejnou metodologií sleduje v podstatě čtyři diagnózy (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, juvenilní idiopatická artritida). Primárním cílem registrů je většinou sledování bezpečnosti, ale ATTRA umožňuje vyhodnocovat i řadu prvků účinnosti, faktory přežívání na léčbě a prediktivní faktory odpovědi na léčbu. Důležitá jsou i data umožňující farmakoeconomické analýzy, což je u této drahé léčby velmi přínosné.

Určitým protipólem revmatoidní artritidy je osteoartróza ručních kloubů. Klinický obraz obou výše zmíněných jednotek může být velmi podobný a diferenciativní diagnostika poměrně složitá, zvláště pokud jedna jednotka nasedá na druhou. Osteoartróza rukou je mnohem častější než revmatoidní artritida, ale na druhé straně medicínsky méně závažná, protože jednak nemá systémové projevy a jednak zpravidla nevytváří významnější funkční deformity rukou jako revmatoidní artritida. Nicméně jde o nemoc bolestivou, chronickou a pro pacienty nepřijemnou. Na rozdíl od osteoartrózy jsou naše terapeutické možnosti zatím podstatně chudší než u revmatoidní artritidy, což by ovšem nemělo vést k nihilistickému v přístupu k této nemoci. Osteoartróza rukou je také velmi heterogenní onemocnění a např. tzv. erozivní osteoartróza rukou představuje závažnější variantu s významnější zánětlivou komponentou, u které se zkoušejí léky s protizánětlivým účinkem, včetně biologických léků. Ladislav Šenolt se ve svém článku zabývá komplexně touto problematikou, které se věnuje výzkumně, přičemž se věnuje především problematice tzv. biomarkerů a aplikací mnohých novějších zobrazovacích metod, např. artrosonografii.

Již blíže internímu lékařství je problematika kardiovaskulárního rizika nemocných s autoimunitním revmatickým onemocněním. Prakticky všechny epidemiologické práce potvrdily zvýšení kardiovaskulárního rizika u revmatoidní artritidy, spondyloartritid, ale i dnové artritidy. Revmatici mají jednak klasické rizikové faktory kardiovaskulárního rizika, ovšem k tomu přistupují další. Jde především o fakt, že kloubní onemocnění významně snižuje tělesnou fyzickou aktivitu. Důležitý je i faktor zánětu. Při vzniku aterosklerotického plátu se zánět jednoznačně uplatňuje a například zvýšení CRP je etablovaným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. Evropská liga proti revmatismu (EULAR) doporučuje hodnotit kardiovaskulární riziko podle systému SCORE a vypočítané riziko násobit 1,5×. Důležitý je i fakt, že získaná dlouhodobá data z registrů naznačují snížení kardiovaskulárního rizika při úspěšné biologické léčbě. Kompletní problematika je pak podána v článku Sabíny Oreské, která se tímto zabývá ve své doktorské práci.

Raynaudův fenomén je jedním z důležitých symptomů, které mohou být zásadním příznakem řady autoimunitních onemocnění, hematologických chorob, neurologických onemocnění, malignit, ale i řady dalších chorob. Od popisu fenoménu Mauricem Raynaudem uplynulo již 150 let, ale teprve poslední dvě dekady přinesly nové vyšetřovací metodiky,





kteřé objektivizují přítomnost onemocnění. Již v mnohem menší míře se používají provokační chladové testy. Naopak se významně vyvinula kapilaroskopie a různé neinvazivní zobrazovací techniky, jako je infračervená termografie nebo laser Doppler. Dále se uplatňují digitální subtrakční angiografie a MRI nebo CT angiografie. Ve svém článku se Michal Tomčík soustřeďuje především na problematiku Raynaudova fenoménu u systémové sklerodermie a dalších autoimunitních onemocnění, kterým se výzkumně věnuje.

Statiny se masivně používají při léčbě dyslipidemie a nepochybně snižují mortalitu kardiovaskulárních onemocnění. Na druhé straně mohou mít nežádoucí účinky a již dlouho je známo, že vyvolávají přímou toxickou myopatii. Může se jednat o asymptomatické elevace CK, dále svalové bolesti či svalovou slabost, ale i po závažné stavy rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin. Kolem roku 2000 byla popsána imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, která je asociována s přítomností anti-HMGCR autoprotilátek. Jedná se o indukované autoimunitní onemocnění s incidencí 2–3 případy na 100 000 léčených statiny. Histopatologicky je převládajícím nálezem větší množství nekrotických svalových vláken bez doprovodného lymfocytárního zánětlivého infiltrátu. Onemocnění přetrvává i po vysazení statinů a většina pacientů vyžaduje dlouhodobou léčbu glukokortikoidy a imunosupresivy. Výskyt tohoto onemocnění se zvyšuje a výzkumná skupina Jiřího Vencovského nyní zachycuje v průměru 10 pacientů ročně.

Velkým vývojem v posledních letech prošel koncept tzv. spondyloartritid. Jedná se o skupinu příbuzných či podobných onemocnění, jež mají podobné klinické příznaky a společný genetický základ při vysoké frekvenci výskytu antigenu HLA-B27. V jejich klasifikaci nyní převažuje dělení na formu převážně axiální (např. ankylozující spondylitida) a převážně periferní (např. psoriatická artritida, reaktivní artritida). Axiální spondyloartritidy (axSpA) se nyní dělí na jednotku ankylozující spondylitida a nově definovanou jednotku, která se nazývá non-radiografická axiální spondyloartritida (nr-axSpA). Hlavním přínosem této nové diagnózy je možnost časné diagnostiky ankylozující spondylitidy ve stadiu, kdy ještě není vyvinuta sakroiliitida na rentgenovém snímku. Pilířem nové klasifikace ASAS pro tuto jednotku jsou tři ukazatele: pozitivní nález na magnetické rezonanci SI kloubů, přítomnost antigenu HLA-B27 a nově definovaná zánětlivá bolest v zádech. Principy nové klasifikace axSpA a případných vztahů klasifikačních kritérií k vlastní diagnostice se ve své práci zabývají Kristýna Grobelná spolu s Heřmanem Mannem. Navržena jsou také určitá referenční kritéria pro časné odeslání pro praktické lékaře. Časná léčba nr-axSpA je velmi důležitá, protože se ukazuje, že klinická závažnost u této jednotky je stejná jako u ankylozující spondylitidy, a rovněž byla prokázána stejná účinnost anti-TNF léků.

Karel Pavelka

pr  Lékaře.cz

-  on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
-  kurzy ohodnoceny kredity ČLK
-  kurzy napříč specializacemi
-  absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekare.cz
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

15 let zkušeností s biologickou léčbou zánětlivých revmatických onemocnění v národním registru ATTRA

¹Karel Pavelka, ¹Liliana Šedová, ²Karel Hejduk, ²Ladislav Dušek

¹Revmatologický ústav, Praha

²Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 285–293

SOUHRN

Článek shrnuje zkušenosti s aplikací biologické léčby u autoimunitních zánětlivých revmatických onemocnění.

Dosavadní konvenční léčba, která například u revmatoidní artritidy znamenala většinou aplikaci methotrexátu v kombinaci s glukokortikoidy, sice byla účinná, ale žádoucího stavu, tzn. navození remise, bylo dosaženo jen zřídka a jen velmi málo tato terapie ovlivňovala strukturální progresi onemocnění. Velký pokrok přinesla biologická léčba, která u 3/4 pacientů s nedostatečným efektem methotrexátu dociluje odpovědi a zlepšení klinického stavu.

V současné době je k dispozici pro léčbu revmatoidní artritidy 8 biologických léků, přičemž 5 inhibuje anti-TNF a 3 mají jiný mechanismus účinku. U psoriatické artritidy jsou kromě anti-TNF blokátů dostupné ještě blokátor IL-17 (secukinumab), blokátor IL-12 a 23 (ustekinumab) a inhibitor fosfodiesterázy 4 (apremilast). Pro léčbu ankylozující spondylitidy je registrován secukinumab.

Anti-TNF léčba je relativně bezpečná, ale vzácně se mohou vyskytnout i závažné nežádoucí účinky. Jde především závažnější infekce, oportunní infekce a tuberkulózu. Objevují se také případy alergických reakcí a lokální nesnášenlivosti. Zvýšený výskyt lymfomů se nepotvrdil. Pravděpodobné je minimální zvýšení rizika kožních, melanomových i nemelanomových nádorů. Poměr účinnost/riziko však zůstává vysoce pozitivní.

KLÍČOVÁ SLOVA

biologická léčba, registr, zánětlivá revmatická onemocnění

SUMMARY

Pavelka K., Šedová L., Hejduk K., Dušek L. 15 years' experience with biological therapy of inflammatory rheumatic diseases in Czech national register ATTRA

The publication is summarizing application of biological DMARDs in autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Up to now conventional therapy, which for example in rheumatoid arthritis was application of methotrexate (MTx) in combination with glucocorticoids, was effective, but the remission as a target was achieved in small proportion of patients and also there was little effect on structural progression of diseases. Biological therapy was great advance because response was achieved in ¾ patients who failed MTx. At present time 8 biological drugs are available. 5 are inhibitors of TNF α and 3 have different mode of action. In psoriatic arthritis are beside TNF blockers available blocker of IL 17 (secukinumab, ustekinumab, apremilast). For ankylosing spondylitis is registered secukinumab.

Anti-TNF therapy is relative safe but rarely serious adverse events can occur. The most important are serious infections, opportunistic infections and tuberculosis. Other adverse event includes allergic reactions and local intolerance. Increase incidence of lymphomas was not confirmed. There is probably minimal increased risk of skin melanoma and non-melanoma tumors. Benefit/risk ratio is still very positive.

National registry of biological therapy ATTRA was founded 15 years ago and includes patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. In June 2016 over all 6800 patients with those diagnoses was included and actually 5194 have been treated. In registry patients are regularly followed for activity, efficacy of the drug and other events. Results of registry are sent payers for evaluations of pharmacologic parameters.

KEYWORDS

biological therapy, registry, inflammatory rheumatic diseases

ÚVOD

Zánětlivá autoimunitní onemocnění jsou systémové choroby spojené s imunitní dysregulací, jejichž etiologie však zatím není zcela objasněná. Nejčastějším onemocněním je revmatoidní artritida (RA), která postihuje asi 1 % populace (cca 100 000 pacientů v Česku), a výskyt spondyloartritid (SpA) se pohybuje v rozmezí 0,5–0,8 %. Tato onemocnění jsou příčinou výrazné morbidity i zvýšené mortality svých nositelů. Revmatoidní artritida např. zkracuje život pacientů o 6–10 let. Příčin je řada: zvýšené kardiovaskulární riziko (1), častější výskyt infekcí a nádorů, snížená fyzická

aktivita, nežádoucí účinky léků (nesteroidních antirevmatik, glukokortikoidů, chorobu modifikujících léků, imunosupresiv). Revmatoidní artritida výrazně zhoršuje kvalitu života svých nositelů, značně snižuje funkční schopnosti a je příčinou neschopnosti pracovat krátkodobě i dlouhodobě; po 10 letech nemoci je až polovina pacientů v invalidním důchodu (2). Novější epidemiologické studie prokazují, že disabilita a zvýšené kardiovaskulární riziko je u nemocných se spondyloartritidami obdobná (3). Ekonomické dopady na společnost jsou proto enormní, a to jak v oblasti zdravotnické, tak sociální.

NÁSTUP BIOLOGICKÝCH PREPARÁTŮ A MECHANISMUS JEJICH ÚČINKU

Naprostou zásadní změnu do léčby zánětlivých revmatických onemocnění přinesly tzv. biologické léky, které byly zavedeny do širší klinické praxe v roce 2000. V té době se k léčbě RA používaly především tzv. konvenční syntetické choroby modifikující léky (csDMARD – *conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) v kombinaci s glukokortikoidy. Nejčastěji šlo o methotrexát (MTX), dále sulfasalazin, leflunomid a antimalarika; ostatní DMARD včetně solí zlata se už prakticky přestaly užívat. Efekt sDMARD byl však především symptomatický, navození remise bylo vzácné, potlačení zánětlivého procesu nedostatečné a se slabým ovlivněním rentgenové progresse. Navíc tolerance sDMARD není dlouhodobě dobrá a nezřídka vedla k přerušení léčby.

Biologické léky (bDMARD) jsou produkty živých buněk, zpravidla proteiny získané rekombinantní technologií. Jedná se nejčastěji o monoklonální protilátky nebo o konstrukty solubilních receptorů s imunoglobuliny. Vývoj bDMARD byl umožněn dvěma paralelními směry výzkumu. Na jedné straně hlubším pochopením imunopatologického děje s autoimunitních onemocnění a identifikací možných cílů léčby (tzv. *targets*), na druhé straně možnostmi genetického inženýrství tyto léky vyrobit.

Jako nejvýznamnější cytokin zodpovědný za chronický zánětlivý kloubní proces byl identifikován tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α). Blokáda TNF monoklonálními protilátkami nebo solubilním receptorem prokázala výrazný protizánětlivý a imunosupresivní účinek u zvířecích modelů RA a později ve všech fázích klinického hodnocení (4). Proto byla v roce 1999 registrována regulačními agenturami pro léčbu revmatoidní artritidy a později i spondyloartritid (5). V další dekádě pak byly registrovány další tři biologické léky s odlišným mechanismem účinku, konkrétně s vlivem na depleci B buněk, ovlivněním kostimulace aktivace T lymfocytů a inhibicí aktivity receptoru pro interleukin 6. V současné době je tedy registrováno a k dispozici pro běžnou klinickou praxi 8 biologických léků (viz tab. 1).

Biologické léky jsou účinnější v kombinaci s MTX než MTX samotný a častěji navozují remisi a zlepšení kvality života. Navíc zpomalují až zastavují rentgenovou progresi RA a tím i s ní spojenou disabilitu (6). U pacientů s nedostateč-

ným efektem MTX jsou schopny v 70–80 % případů navodit odpověď na léčbu a docílit stavu nízké aktivity či remise (7).

VÝZNAM REGISTRŮ BIOLOGICKÉ LÉČBY

Účinnost biologických léků byla prokázána ve stovkách randomizovaných, klinických studiích (RCT), otevřených dlouhodobých prodloužení těchto studií, dále pak v observačních studiích. Zvláštní význam však byl kladen od začátku na výsledky z registrů biologické léčby. Registry byly silně doporučeny Evropskou lékovou agenturou (EMA) především z důvodu získávání bezpečnostních dat o léčbě, která je sice na straně jedné silně účinná, ale tím, že zasahuje do imunitního procesu, může vyvolávat i potenciálně závažné nežádoucí účinky (viz tab. 2). Bylo přitom jasné, že data z RCT dostupná v době registrace léku nemohou dát sto procentní odpověď na všechny otázky – jako příklad může sloužit výskyt nádorů při biologické léčbě, což vyžaduje desetiletá data a soubory o desítkách tisíc pacientů.

Tab. 2 Nežádoucí účinky při anti-TNF léčbě

nezávažné infekce
závažné infekce
TBC a oportunní infekce
alergické a lokální reakce
indukce autoimunitních onemocnění
městnavé srdeční selhání
lymfomy a solidní malignity
demyelinizační onemocnění
cytopenie
hepatotoxicita

Užitečnost registrů se ukázala poměrně brzy. Z analýzy registrů vyplynulo, že aplikace anti-TNF léčby zvyšuje riziko vzniku tuberkulózy (buď aktivace latentní TBC, nebo vznik nového onemocnění). Toto riziko nebylo v době registrace uváděno. Začalo být evidentní, že registry přinášejí významná doplňující data k výsledkům RCT. Zatímco pro průkaz účinnosti léčby jsou důležitější data z RCT, zlatým standardem pro hodnocení bezpečnosti jsou data z velkých registrů.

Tab. 1 Biologické léky registrované v České republice pro léčbu revmatických onemocnění

Biologické léky	Složení	Dávkování, aplikace
adalimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF- α	40 mg à 2.týdny; s. c.
etanercept	solubilní konstrukt TNF receptoru	50 mg à 1 týden; s. c.
infliximab	chimerická monoklonální protilátka proti TNF- α	3–7,5 mg à 8 týdnů; i. v.
golimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF- α	50 mg à 4 týdny; s. c.
certolizumab	humánní monoklonální protilátka bez Fc fragmentu proti TNF- α	400 mg v týdnech 0, 2, 4 a pak 200 mg à 2 týdny; s. c.
rituximab	monoklonální anti-CD20 protilátka	1000 mg v den 1 a 17, další léčba při vzplanutí; i. v.
abatacept	fúzovaný protein CTLA-4 s imunoglobulinem	10 mg/kg/4 týdny; i. v. 125 mg s. c. týdně
tocilizumab	humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6	8 mg/kg váhy à 4 týdnů 162 mg s. c. týdně

Pozn.: Nástup účinku u biologických léků činí několik dní až 2 měsíce.

RCT jsou sice nejdůležitější komponentou dokladů o účinnosti léčby a tím i pilířem medicíny založené na důkazech, ale v oblasti bezpečnosti mají své limity: omezený počet pacientů, velmi přísná vstupní kritéria, řadu vylučujících kritérií a omezenou dobu léčby. Jako příklad lze uvést věkové kritérium – řada RCT má horní limit pro vstup do studie 65 let, ale v reálné klinické praxi je mnoho pacientů starších, přičemž bezpečnostní data u těchto nemocných nejsou známa. Ze studií bývají vyloučeni i pacienti s řadou komorbidit, kteří jsou pak ale v reálné praxi léčeni.

Na druhé straně je třeba si uvědomit rovněž limitace registrů. Jde v principu o otevřené, nerandomizované, observační studie. Skupiny pacientů nemusejí být srovnatelné a uvádění zvláště komparativních výsledků musí být velmi obezřetné. Je možné uvést příklad: jestliže vznikne dojem, že výskyt nádorů je nižší po léku A než po léku B, jsou pacienti s anamnézou či rizikem nádoru zaváděni na lék A, který pak může mít paradoxně v dlouhodobém sledování horší výsledky.

Většina registrů biologické léčby v západní Evropě vznikla na začátku nového tisíciletí a zpočátku se týkaly především RA; registry se SpA vznikaly o 3–5 let později. Tři největší registry v Evropě fungují v Německu (RABBIT), Velké Británii (BSRBR) a Švédsku (ARTIS); nejdůležitější bezpečnostní data např. o výskytu lymfomů při léčbě pocházejí právě z těchto registrů, přičemž někdy dochází i k metaanalýze prvotních dat. Metodologicky skvěle vedené jsou rovněž registry v Dánsku (DANBIO) a v USA (CORRONA).

ČESKÝ NÁRODNÍ REGISTR ATTRA

Český národní registr vznikl v roce 2001, a to iniciativou výboru České revmatologické společnosti ČLS JEP (ČRS), která je dodnes jeho majitelem a provozovatelem. Při formulaci cílů registru a jeho praktické realizace se konalo několik kulatých stolů, kde kromě členů výboru odborné společnosti zasedli i zástupci české lékové agentury (SÚKL), plátců (pojišťoven) a ministerstva zdravotnictví. Velmi šťastným rozhodnutím bylo pověřit vedením registru Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně, který má s vedením registrů v Česku největší zkušenosti a disponuje i velmi kvalitním analytickým týmem. Registr byl nazván ATTRA (*Anti-TNF Therapy of RA*).

Motivace k založení registru ATTRA byly podobné jako u jiných – získávání dlouhodobých dat o účinnosti a bezpečnosti léčby. Na rozdíl od jiných registrů jsme se od začátku více soustředili na účinnost léčby a zavedli nadstandardní množství sledovaných ukazatelů účinnosti, což nám umožnilo odpovídat i na otázky ohledně predikce úspěšnosti léčby, vtipovat pacienty s větší šancí na terapeutickou odpověď a získat řadu farmakoekonomických dat. Protože biologická léčba je stále poměrně drahá, tato data se v podmínkách slabší české ekonomiky (v porovnání se západní Evropou a USA) stala významným zdrojem informací pro pojišťovny, kterým je každoročně předávána analýza účinnosti léčby.

Na začátku práce s registrem bylo nutné provést některé zásadní kroky:

1. Bylo nutné publikovat doporučení pro léčbu RA (a později i PsA a SpA), podle kterých budou pacienti léčeni, zavádění do registru a také hrazení (8). V doporučeních ČRS jsou uvedeny indikace k terapii, sledování odpovědi na léčbu, intervaly sledování, dávky léků, vhodnost komedikace a definovány nežádoucí účinky (viz tab. 3). Indikování

k léčbě jsou pacienti s RA s vysokou aktivitou nemoci (definovanou jako DAS28 > 5,1), kteří selhali na léčbě MTX v maximální tolerované dávce (25 mg týdně) nebo alternativně jiným sDMARDs po 3–6 měsících léčby. Odpovědí na léčbu má být pokles DAS28 o > 1,2. Tato kritéria přijal SÚKL a jsou platná dodnes, přestože již zcela neodpovídají současným mezinárodním standardům (např. doporučení EULAR) (9) ani inovovaným doporučením ČRS včetně doporučení pro monitorování bezpečnosti bDMARDs (10). V čem především tedy nevyhovují? Zprvce jsou indikováni stále jen pacienti s vysokou aktivitou nemoci (DAS28 > 5,1), přičemž nemocní se střední aktivitou (DAS28 3,2–5,1) tuto léčbu dostat nemohou, přestože bylo prokázáno, že i oni jsou ohroženi vysokým rizikem strukturální progresy a anti-TNF léčba dosahuje lepších výsledků (počet remisí) u této skupiny častěji než u skupiny s vysokou aktivitou. Navrhované snížení prahu aktivity pro RA na 3,9 zatím nebylo akceptováno. Druhým problémem je hodnocení odpovědi na léčbu. V původních kritériích bylo pouze snížení aktivity DAS28 o 1,2, takže např. pacient s iniciálním DAS28 7,5 je při poklesu na 5,5 úspěšně léčen, přestože zůstává ve stavu vysoké aktivity. Aktuálně je nejdůležitějším principem léčby RA navození stavu remise či stavu nízké aktivity, formulované v principu „léčba k cíli“ (*treat to target*) (12). Jinak řečeno, cílem je dosažení určitého stavu a nikoli změna o určitou hodnotu. V praxi to znamená regulérní hodnocení aktivity v určitých intervalech a v případě nedosažení odpovědi změnu (adjustaci) léčby, kterou může být mimo jiné i změna biologické terapie, výše dávky, intervalu léčby a podobně.

2. Druhou podmínkou pro zahájení činnosti registru bylo definování center biologické léčby. Plátců původně souhlasili s 6 centry při univerzitních a velkých nemocnicích, kde byly k dispozici největší kohorty pacientů, nejvíce zkušených specialistů a zájemů pro vedení centra. Postupně se počet center zvyšoval, protože se ukázalo, že pohybové hendikepovaní pacienti nemohou za léčbou dojíždět na velké vzdálenosti. Je třeba zdůraznit, že výbor ČRS může pouze doporučit, rozhodující je uzavření zvláštní smlouvy s pojišťovnami. Výbor ČRS se snaží dávat taková doporučení, aby kvalita léčby byla optimální a využití finančních prostředků co nejefektivnější. V současné době je činných 27 center biologické léčby pro dospělé a 3 pro dětské pacienty. Při hodnocení žádostí o nové centrum výbor hodnotí především následující aspekty: kvalifikace žadatele (samozřejmě nejvyšší kvalifikace v oboru, zkušenosti z praxe, účast na kontinuálním vzdělávání pasivní i aktivní, participace v projektech, jazykové schopnosti, ochota spolupracovat v síti atd.), dále pak vybavení zařízení (prostory pro i. v. aplikaci, schopnost zvládat akutní, život ohrožující infuzní a alergické situace, přítomnost vzdělané specializované sestry, schopnost vést elektronické dotazníky v registru). Druhým aspektem je regionální potřebnost centra. Rozložení center bohužel není optimální, protože nastala určitá živelnost při jejich schvalování. Víme o oblastech, kde by bylo vhodné zřídit nová centra: pouze 1 centrum je v Jihočeském kraji, vhodné by bylo centrum na Karlovarsku, Děčínsku, Vysočině a v Praze (zde pouze 3 centra). Předpokládáme pomalý nárůst center k počtu 50–60 do 5 let. Výhodná by byla větší angažovanost MZ při organizaci centrové péče v revmatologii, např. uvedením center do vyhlášky, o čemž v současné době jednáme.

Tab. 3 Indikační kritéria ČRS pro iniciaci anti TNF léčby (dle: Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Česká revmatologie 2010; 18: 182–191)

Zahájení	<ul style="list-style-type: none"> • Selhání 1 DMARD (přednostně MTX nebo SAS, LEFL, dávka MTX 20–25 mg, léčba 3–6 měsíců) • Aktivita RA DAS 28 > 3,9 • Nepřítomnost kontraindikací léčby anti-TNF preparáty
Účinnost léčby	<ul style="list-style-type: none"> • DAS 28 < 3,2 za 3 měsíce • DAS 28 < 2,6 za 6 měsíců (u dlouhotrvající RA lze akceptovat i dlouhodobě DAS 28 < 3,2) • Hodnocení v intervalech 3 měsíců, v případě nedosažení cíle adjustace léčby.

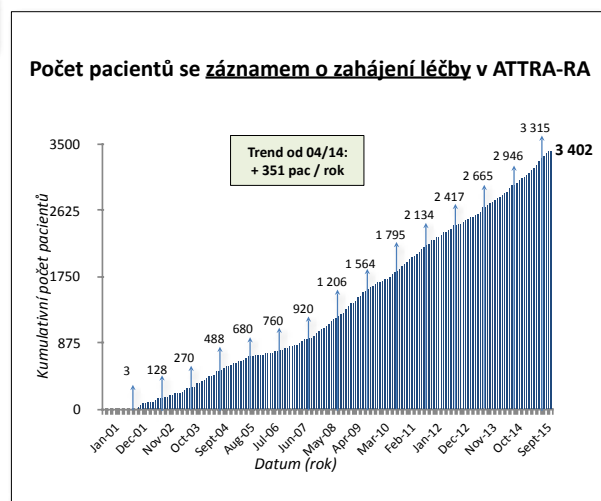
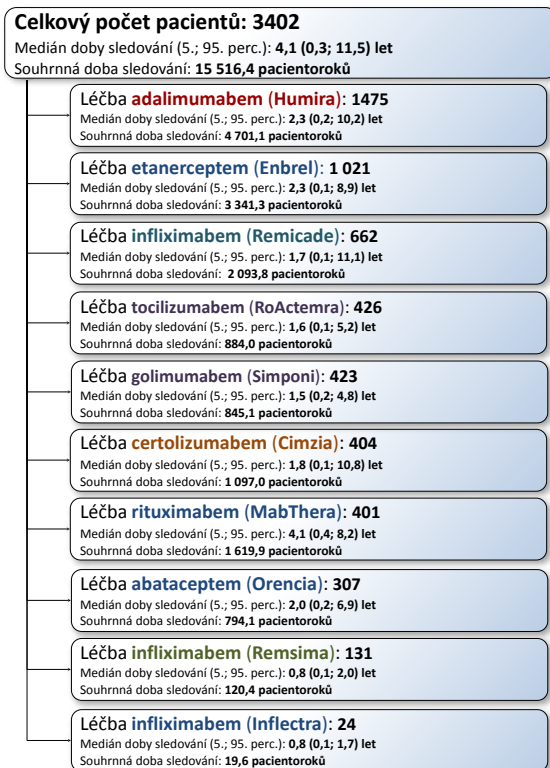
VÝSLEDKY LÉČBY REVMATOIDNÍ ARTRITIDA

Do registru bylo v letech 2001–2016 zařazeno celkem 3402 pacientů (viz obr. 1), přičemž aktivně je jich léčeno 2669. V posledních 5 letech vidíme celkem rovnoměrný nárůst, v průměru 326 pacientů ročně. Aktuálně je v léčbě RA nejvíce používán adalimumab (25,8 %), dále etanercept (19,6 %), tocilizumab (12 %), certolizumab (9,7 %), rituximab (9,7 %), golimumab (8,9 %) a abatacept (6,0 %). Originální infliximab má zastoupení 4,5 % a biosimilární infliximab 3,9 %.

Biologická léčba je velmi účinná. Při analýze 831 pacientů byl zjištěn po roce léčby pokles průměrného DAS 28 z 6,4 na 3,8 po roce léčby ($p < 0,001$) a průměrného CRP z 19,0 na 4,0 mg/l ($p < 0,001$) (11). Odpovědi na léčbu dle EULAR dosahuje až kolem 80 % pacientů. Remise a stavu nízké aktivity dosaženo u 62,6 % pacientů (viz obr. 2). Docházelo k velmi výraznému zlepšení kvality života, když byly signifikantně ovlivněny všechny domény dotazníku SF-36, a v některých doménách (např. duševního zdraví) bylo dokonce dosaženo věkově standardizovaných hodnot vzorku všeobecné české populace (viz obr.

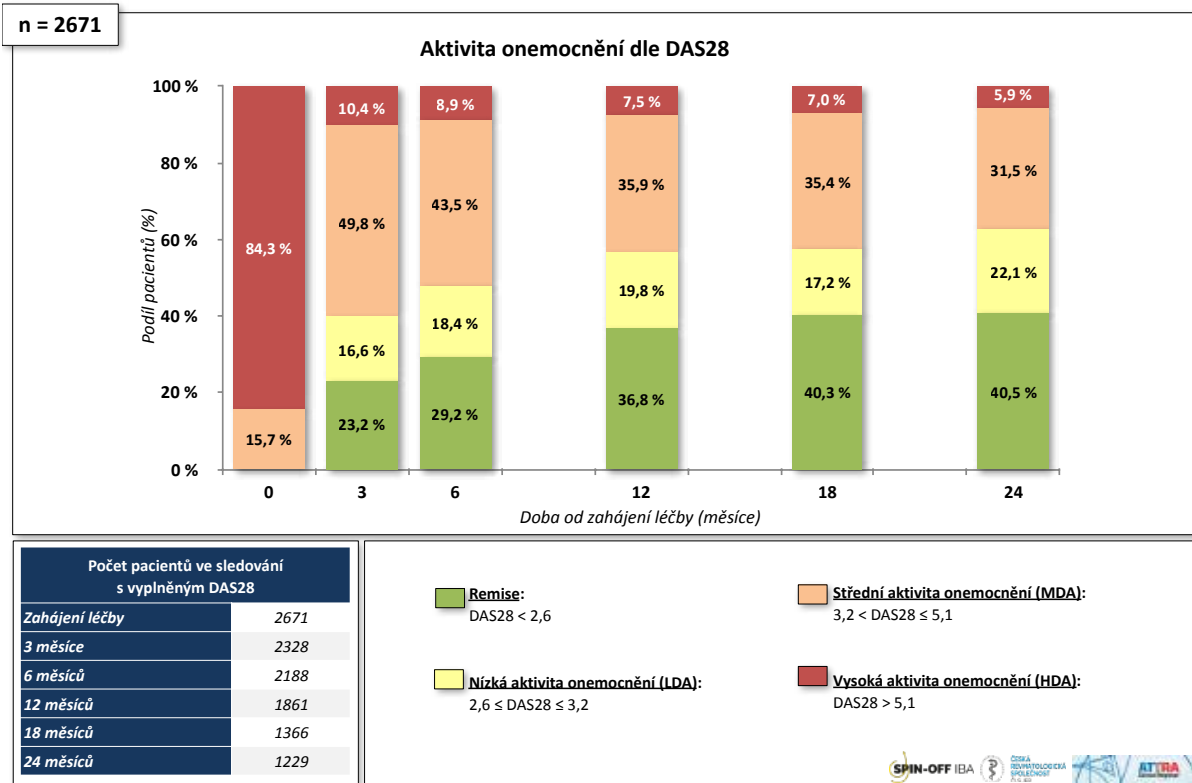
3). Na menším vzorku populace jsme také prokázali zpomalení rentgenové progresy RA, když ve skupině léčené anti-TNF byla progresy rentgenového skóre dle Larsena během 2 let 0,39 + 1,06 vs. 1,98 + 1,98 ($p = 0,029$) (12). Byly také zkoumány prediktivní faktory odpovědi na léčbu anti-TNF preparáty. Mezi faktory, které pozitivně predikovaly terapeutickou odpověď, byly věk < 35 let, trvání nemoci < 10 let, počáteční DAS 28 < 4,5 a aplikace etanerceptu oproti monoklonálním protilátkám. Faktory, které neměly prediktivní význam, byly pozitivita revmatoidních faktorů a současná léčba methotrexátem (13).

U části nemocných s RA léčených anti-TNF preparátem nedochází k dosažení terapeutického cíle. Jednou z možností jak postupovat u těchto pacientů je zvýšení dávky anti-TNF preparátu, přičemž nejčastěji byl tento postup navrhován u infliximabu, kde je doporučované dávkové rozmezí 3–7,5 mg/kg à 8 týdnů i. v. Prokázali jsme však v randomizované studii, že při nedostatečném efektu dávky 3 mg/kg zvýšení dávky na 5 mg/kg nepřináší významné zlepšení (14). Proto je u těchto pacientů vhodnějším postupem změnit biologický lék (tzv. *switching*).

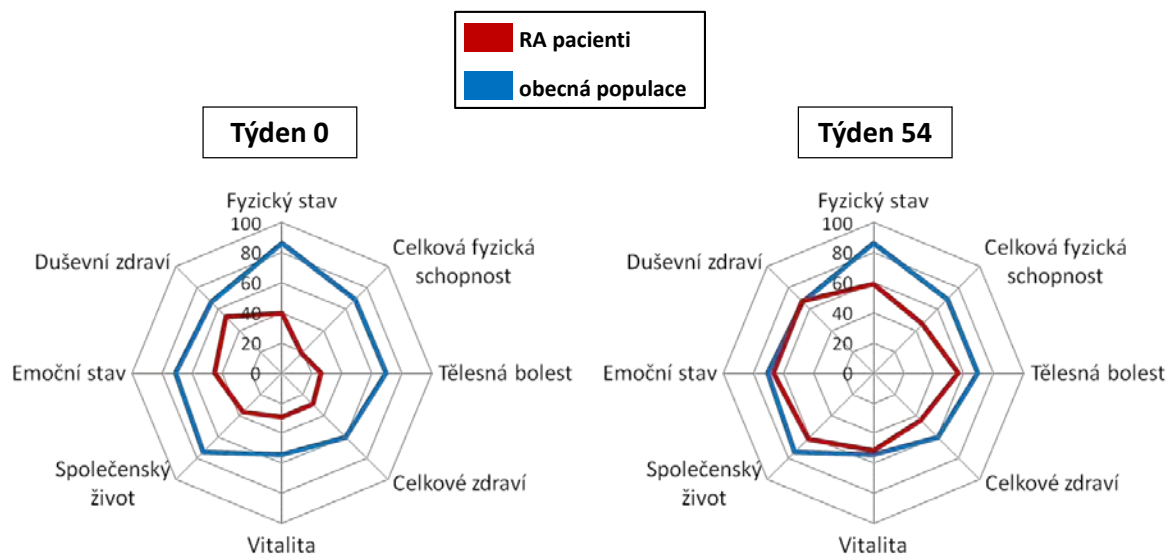


- K datu 1. 4. 2016 bylo v registru ATTRA-RA celkem **3402 pacientů** se záznamem o zahájení biologické léčby.
- V uplynulém dvouletém období je viditelný nárůst počtu léčených pacientů, průměrně se jedná o **351 pacientů za rok**.

Obr. 1 Přehled počtu záznamů v registru ATTRA-RA



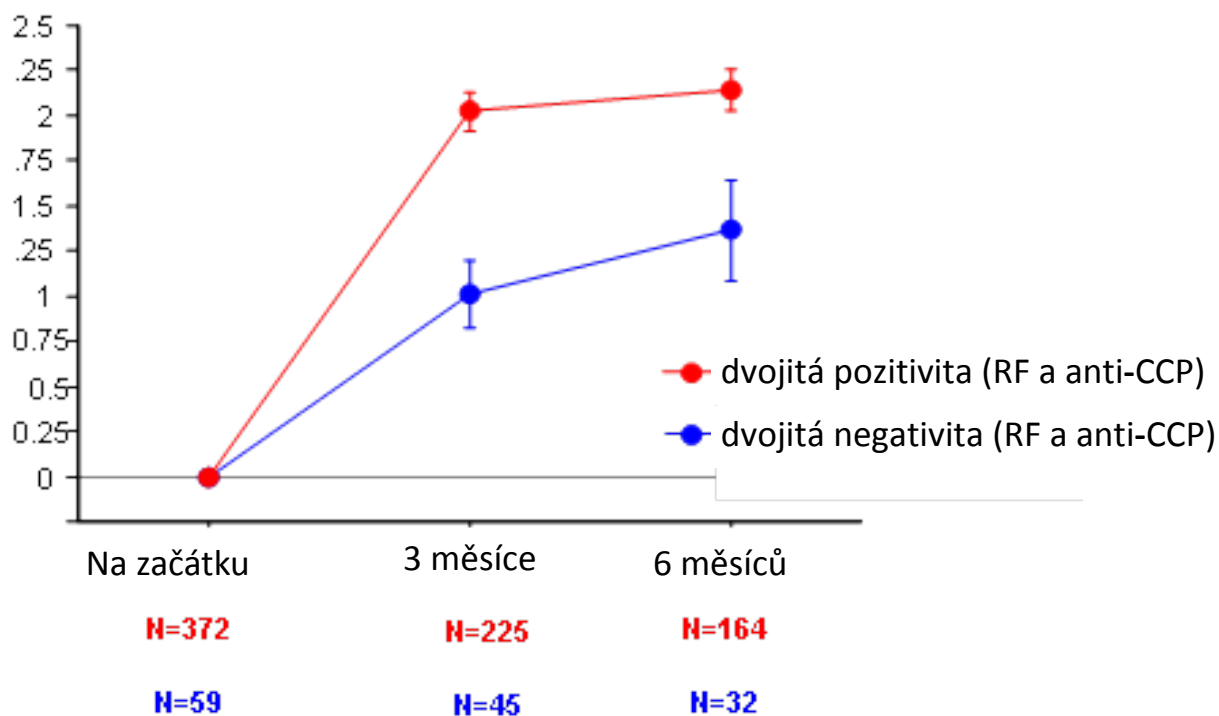
Obr. 2 Účinnost biologické léčby: dosažení remise a nízké aktivity onemocnění



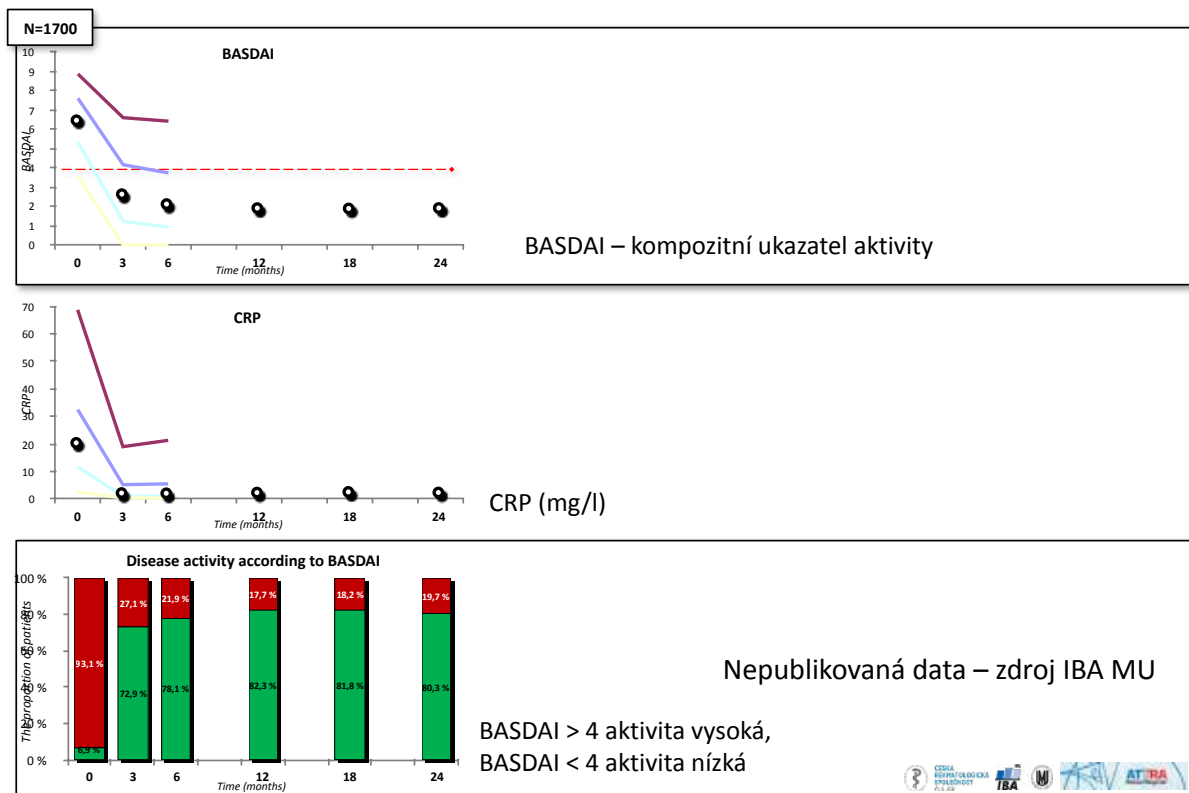
Závada J et al. Česká revmatologie, 2013

Obr. 3 Srovnání jednotlivých domén SF-36 u pacientů s RA s obecnou populací ČR před a po léčbě

PŮVODNÍ PRÁCE



Obr. 4 Srovnání účinnosti rituximabu u pacientů s pozitivními a negativními protilátkami u revmatoidní artritidy (dle: Chatzizonyiou et al., 2011 [16])



Obr. 5 ATTRA – účinnost léčby během 24 měsíců: BASDAI, CRP a aktivita nemoci

Dalším biologickým lékem, u kterého byly hodnoceny prediktivní faktory odpovědi, byl tocilizumab. Jediným prediktivním faktorem odpovědi byl počet oteklých kloubů na začátku léčby. Nebyl rozdíl v účinnosti léčby monoterapií tocilizumabem a kombinací tocilizumabu s DMARD (14). Na základě těchto výsledků bylo doporučeno používat v nutné monoterapii bDMARD jako lék první volby právě tocilizumab. Dalším biologickým lékem s jiným mechanismem účinku než anti-TNF byl abatacept. Bylo prokázáno dobré přežívání na léčbě, když po roce terapie v ní stále pokračovalo 82 % pacientů. Remise bylo dosaženo pouze v 21 % případů, což je ve 2. linii a vysoké vstupní aktivitě obvyklé (15).

Výsledky z registru ATTRA byly také zařazeny a zveřejněny v rámci mezinárodní spolupráce CERERRA. Zde se spojilo k analýze celkem 10 evropských registrů. Byla publikována řada důležitých výstupů. Prvním z nich bylo zjištění, že účinnost rituximabu je lepší u pacientů s pozitivitou revmatoidních faktorů nebo anti-CCP protilátek, eventuálně při dvojité pozitivitě (16) (viz obr. 4). Dalším zjištěním z analýzy CERRERA byl fakt, že účinnost leflunomidu v kombinaci s rituximabem byla větší než v kombinaci s MTX (17).

Při biologické léčbě mohou vznikat také nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v tab. 3. V našem sledování jsme se věnovali především vzniku závažných infekcí. V prvních letech fungování registru jsme zaznamenali řadu případů vzniku tuberkulózy. Po zavedení přísných screeningových vyšetření k vyloučení latentní tuberkulózy její výskyt dramaticky poklesl. Při sledování výskytu závažných infekcí jsme zjistili hraničně vyšší výskyt závažných infekcí u pacientů s RA než u AS a PsA (2,5 vs. 1,3 vs. 1,5 %; $p = 0,067$). Nebyly zjištěny

významné rozdíly ve výskytu infekcí mezi jednotlivými anti-TNF preparáty (18). Nebyly také zjištěny signifikantní rozdíly ve výskytu *herpes zoster* mezi jednotlivými preparáty.

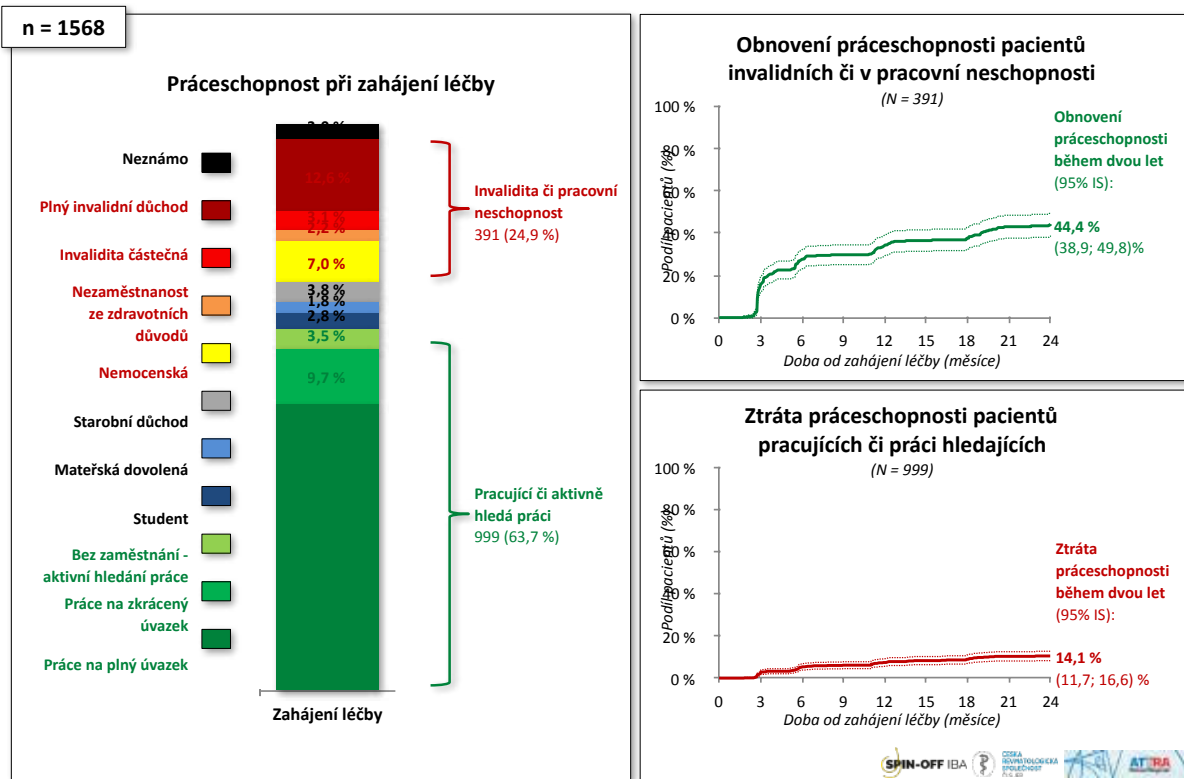
Byl sledován i výskyt dalších závažných nežádoucích efektů, jako jsou nádory, oportunní infekce, autoimunitní a neurologická onemocnění. Nebyl zaznamenán žádný nový signál oproti známým výskytům z klinických hodnocení a registrů, ale zde je nutno vidět limitace registru ATTRA, který není dostatečně velký k validnímu vyhodnocení těchto řídkých jevů a především nemá kontrolní skupinu.

ANKYZOZUJÍCÍ SPONDYLITIDA

Do registru ATTRA AS bylo v letech 2004–2016 zařazeno celkem 2207 pacientů. V posledních 3 letech je ročně zařazováno 244 nových pacientů. Aktuálně je léčeno celkem 1935 pacientů. Nejčastěji zařazovaným preparátem je adalimumab (36,2 %), dále etanercept (23,4 %) a golimumab (18 %), podíl *biosimilars* činil v polovině minulého roku asi 5 %.

Výsledky z registru ATTRA potvrzují data z RCT, když dochází k významnému, rychlému, ale i dlouhodobému poklesu všech ukazatelů aktivity: např. u ukazatele BASDAI z iniciální průměrné hodnoty 6,6 na 2,1 a u CRP z iniciální hodnoty 23,1 na 4,5 mg/l po roce léčby (viz obr. 5).

Při léčbě pomocí anti-TNF také docházelo k významnému zlepšení všech dimenzí kvality života, přičemž poměrné zlepšení kvality života u AS bylo významnější než u RA. Vyhodnocovali jsme např. účinnost druhého anti-TNF po selhání prvního anti-TNF (tzv. *switching*). Účinnost druhého anti-TNF je velmi dobrá, i když slabší než u anti-TNF prvního, a rovněž přežívání na léčbě u druhého anti-TNF je kratší než



Obr. 6 Účinnost biologické léčby: práceschopnost pacientů

po prvním anti-TNF (81 vs. 92 % po roce léčby, 48 vs. 78 % po 4 letech léčby (19)).

Velmi významná data byla získána při sledování práce schopnosti u nemocných s AS. Během 2 let léčby pomocí anti-TNF došlo k obnově práce schopnosti u 44,4 % pacientů, u 14,1 % naopak došlo ke ztrátě. Došlo tedy k 30 % navýšení práce schopnosti pracovat, což má obrovský farmakoekonomický význam a zasluhuje další analýzu (viz obr. 6).

Další důležitou otázkou, které jsme se věnovali, byl problém, jak postupovat v dlouhodobé léčbě u pacientů s AS, u kterých bylo dosaženo remise nebo stavu nízké aktivity. Z praxe a literatury je známo, že po vysazení biologické léčby u AS dochází poměrně rychle až u 80 % pacientů ke vzplanutí aktivity nemoci. Vyslovili jsme tedy hypotézu, že optimálním řešením nebude vysazení anti-TNF, nýbrž redukce dávky či prodloužení intervalu aplikace anti-TNF. Podařilo se nám v otevřené, ale randomizované studii prokázat, že při snížení dávky (průměrně o 40 %) nedochází u pacientů v remisi ke vzplanutí aktivity onemocnění. Náklady na léčbu se ovšem výrazně snižují (20).

PSORIATICKÁ ARTRITIDA

Do registru bylo v období 2004–2015 zařazeno celkem 708 pacientů, přičemž aktivně je jich léčeno 590. Souhrnná doba sledování za toto období činí 2737 pacientoroků. V posledních letech vidíme celkem rovnoměrný nárůst, 98 pacientů ročně. Procentuálně nejvíce bylo pacientů na adalimumabu (38,8 %), etanerceptu (24,2 %) a golimumabu (16,6 %). Biosimilární infliximab byl nasazen jako první lék v 5,6 % případů.

Účinnost biologické léčby byla i u této diagnózy vysoká. Při analýze 547 pacientů byl po roce léčby pokles průměrného DAS28 z 5,2 na 2,4 po roce léčby ($p < 0,001$). Dobré odpovědi na terapii dle EULAR dosahuje po 1 roce přes 75 % pacientů a střední odpovědi přes 17 %. Jen 7 % pacientů neodpovídá na první preparát a je třeba „switchovat“ na jiný. Docházelo k výraznému zlepšení kvality života ve všech doménách dotazníku SF-36 a v některých doménách např. duševního zdraví bylo stejné jako u pacientů s revmatoidní artritidou dosaženo věkově standardizovaných hodnot vzorku všeobecné české populace, a to i přesto, že přes 61 % nemocných mělo nejen kloubní, ale i kožní postižení, přičemž 56 % z nich mělo postižení středně těžké až závažné.

Mezi další sledované parametry v registru ATTRA patří invalidita a práce schopnost. K obnově práce schopnosti došlo u 30 % ze 150 pacientů invalidních či v pracovní neschopnosti.

ZÁVĚR

Registr ATTRA je jediným plně funkčním registrem biologické léčby u zánětlivých revmatických onemocnění v zemích bývalého východního bloku. Přináší cenné výsledky o účinnosti a bezpečnosti biologické léčby v běžné klinické praxi. Je ceněn i v zahraničí, protože cílová léčená populace se od západní populace liší v řadě aspektů, jako je vstupní aktivita, předcházející léčba, dále jsou zde rozdíly např. v dostupnosti biologik, místních formách úhrady, znalostech lékařů a epidemiologické situaci např. z hlediska výskytu tuberkulózy, která je navíc nyní modifikována zvýšenou migrací.

Výsledky ukazují, že léčba biologickými léky je dlouhodobě účinná, ovlivňuje symptomy, jako je bolest a ztuhlost, ale i další aspekty kvality života.

Řada poznatků z ATTRA pomohla k lepší definici pacientů s větší pravděpodobností léčebné odpovědi. Dále pomohla

definovat strategie léčby, jako je *switching* a deeskalace dávky, nebo úlohu komedikace DMARDs s biologickými léky. Dále byla získána data, která potvrzují, že léčba anti-TNF je přes svoji vysokou cenu farmakoekonomicky výhodná, protože výrazně snižuje nepřímé náklady na tato závažná, chronická a invalidizující onemocnění. Výsledky léčby ukazují zvýšení práce schopnosti pacientů s AS až o 30 %, u AS jsou postiženi především mladší muži, a proto zpravidla tento ukazatel bývá ovlivněn anti-TNF terapií více.

Výsledky léčby z registrů mají vždy své limity, které je nutné si uvědomovat při interpretaci výsledků. Jde o otevřené klinické observační studie. Opatrně je nutné interpretovat například srovnávací data mezi jednotlivými léky, protože při zavádění pacientů na jednotlivé preparáty mohou existovat rozdíly, takže jednotlivé kohorty nemusejí být identické. Problémem mohou být rovněž chybějící data. Nicméně při porovnávání údajů z databází pojištěn a z ATTRA byla získána významná shoda, která ATTRA hodnotí jako jeden z nejlepších registrů v Česku.

Poděkování

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR – koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav)

Literatura

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864–872.
2. Lundkvist J, Kasteng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ* 2008; 8(Suppl: 2): S49–S60.
3. Szabo SM, Levy AR, Sao SR et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3294–3304.
4. Nam J, Ramiro S, Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of biological disease modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 516–528.
5. Zochling J, van der Heijde D, Vargas RB et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–452.
6. Pavelka K, Gatterová J, Tegzová D et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 540–545.
7. Wolfe F, Boers M, Felson D. Remission in rheumatoid arthritis, physician and patient perspectives. *J Rheumatol* 2009; 36: 930–933.
8. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Česká revmatologie* 2010; 18: 182–191.
9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492–509.
10. Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Česká revmatologie* 2009; 17(1): 4–15.
11. Závada J, Uher M, Hejduk K et al. Zdravím podmíněná kvalita života u pacientů s revmatoidní artritidou v průběhu prvního roku anti-TNF léčby. *Česká revmatologie* 2013; 21(3): 123–130.
12. Pavelka K, Gatterová J, Vencovský L et al. Rentgenová progresse revmatoidní artritidy v běžné klinické praxi – výsledky z českého registru ATTRA. *Rheumatologia* 2009; 23(1): 7–11.
13. Pavelka K, Chroust K, Němec P. Faktory ovlivňující účinnost anti-TNF terapie v klinické praxi: zkušenosti z národního registru ATTRA. *Česká revmatologie* 2014; 22(4): 115–123.

14. Pavelka K, Hejduk K, Mann H. Jaké jsou prediktivní faktory odpovědi na léčbu tocilizumabem v běžné klinické praxi? Zkušenosti z Českého národního registru ATTRA. *Česká revmatologie* 2013; 21(3): 132–139.

15. Horák P, Skácelová M, Hejduk K. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1451–1458.

16. Chatzidionysiu K, Lie E, Nasonov E et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1575–1580.

17. Chatzidionysiu K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 374–377.

18. Šléglová O, Burešová L, Vencovský J, Pavelka K. Výskyt infekcí při léčbě antagonisty TNF alfa v registru ATTRA. *Česká revmatologie* 2011; 19(2): 86–91.

19. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis – results from the Czech National Registr ATTRA. *Rheumatologia* 2012; 50(4): 294–306.

20. Závada J, Uher M, Sisol K et al. A tailored approach to reduce dose of anti TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 96–102.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Tel.: 234 075 111

e-mail: pavelka@revma.cz

Časná diagnostika spondyloartritid

Kristýna Grobelná, Heřman Mann

Revmatologický ústav, Praha

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 294–298

SOUHRN

Spondyloartritidy jsou chronická revmatická onemocnění, jež spojuje zejména zánětlivé postižení axiálního skeletu a/nebo periferních kloubů a asociace s antigenem HLA-B27. V dnešní době preferujeme rozdělení spondyloartritid podle převažujících projevů na predominantně axiální a periferní formu.

Vzhledem k hrozcí postupné destrukci kloubních struktur v případech časové prodlevy mezi prvními příznaky a nasazením terapie je kláden zvýšený důraz na časnou diagnostiku této potenciálně závažné nemoci. V případě axiálních spondyloartritid byla vyzkoušena řada referenčních strategií pro nemocné s chronickými bolestmi zad, ze kterých se jako nejvhodnější zatím jeví tzv. Berlínský algoritmus. U periferních spondyloartritid jasná doporučení pro odesílání k odbornému vyšetření prozatím chybějí, ale kupříkladu u psoriatické artritidy, lze využít validovaných dotazníků určených pro nemocné s psoriázou.

KLÍČOVÁ SLOVA

spondyloartritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida

SUMMARY

Grobelná K., Mann, H. Early diagnosis of spondyloarthritis

Spondyloarthritis are chronic inflammatory rheumatic diseases which affect the axial skeleton and/or peripheral joints and have a strong association with HLA-B27 antigen. According to the prevailing symptoms spondyloarthritis can be further divided into predominantly axial or peripheral form.

This disease can gradually destroy affected joints with increasing delay between the onset of first symptoms and treatment commencement, therefore early diagnosis and treatment are necessary. Thus, we need to create simple reference strategies to enable primary care physicians effectively identify and refer these patients to a rheumatologist. Based on published data the most appropriate strategy for axial spondyloarthritis seems to be The Berlin algorithm. We do not have any clear recommendations for early referral for peripheral spondyloarthritis to date. However, patients in an increased risk of psoriatic arthritis can be detected by using the valid questionnaire for patients with psoriasis.

KEYWORDS

spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis

ÚVOD

Spondyloartritidy (SpA) jsou skupinou zánětlivých revmatických onemocnění, do níž řadíme ankylozující spondylitidu (AS), reaktivní artritidu, psoriatickou artritidu (PsA), artritidu spojenou s nespecifickým střevním zánětem, juvenilní a nediferencovanou spondyloartritidu. Prevalence spondyloartritid v populaci je odhadována na 1–2 % procenta, což je více než v případě revmatoidní artritidy.

Celá skupina SpA je charakterizovaná asociací s přítomností antigenu HLA-B27, absencí protilátkové aktivity a obdobnými klinickými projevy, mezi které patří asymetrická periferní oligoartritida, sakroiliitida, spondylitida, entezitida, daktylitida a uveitida.

Dle převažujícího kloubního postižení můžeme spondyloartritidy zjednodušeně dělit na predominantně axiální a predominantně periferní formu, čehož využívají i klasifikační kritéria odborné společnosti ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*). Takovéto dělení může být rovněž i určitou výhodou hned z několika důvodů – jednak u části pacientů nemůžeme onemocnění spolehlivě zařadit pod jednu chorobnou jednotku a dále se v případě přítomnosti axiálního postižení liší terapeutický přístup k pacientovi.

AXIÁLNÍ SPONDYLOARTRITIDY

Axiální spondyloartritidy (axSpA) jsou charakterizovány přítomností zánětlivého postižení páteře a/nebo sakroiliakál-

ních (SI) skloubení. Diagnóza se v praxi většinou stanovuje na základě splnění klasifikačních kritérií ASAS (viz tab. 1) (1), která zahrnují přítomnost sakroiliitidy na rentgenovém snímku nebo na magnetické rezonanci (MRI), současně musí být přítomen alespoň jeden specifický příznak této choroby. Při průkazu pozitivitu antigenu HLA-B27 je třeba dvou dalších specifických příznaků. Základní podmínkou pro použití těchto klasifikačních kritérií je přítomnost chronické, alespoň tři měsíce trvající bolesti zad, která vznikla ve věku nižším než 45 let (viz obr. 1).

Podle výsledků zobrazovacích vyšetření dělíme axSpA na non-radiografickou axSpA (nr-axSpA), při které není rtg průkaz sakroiliitidy, a na ankylozující spondylitidu (AS). Samotná AS je asi 3× častější u mužů než u žen a ty-

Tab. 1 Kritéria ASAS pro axiální spondyloartritidu (pacienti s chronickou bolestí zad a začátkem obtíží před 45. rokem) (1)

Průkaz sakroiliitidy zobrazovacími metodami*) + 1 a více příznaků) nebo HLA-B27 + 2 a více příznaků**)**

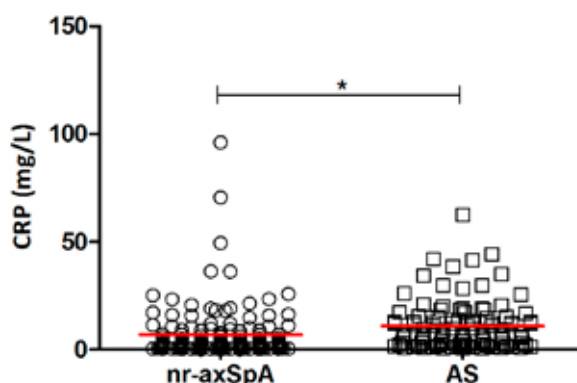
*) aktivní zánět na MRI nebo sakroiliitida na rtg dle NY kritérií
**) příznaky: zánětlivá bolest zad, artritida, entezitida Achillovy šlachy, uveitida, daktylitida, psoriáza, IBD, dobrá odpověď na NSA, rodinná anamnéza, HLA-B27, zvýšený CRP

Pozn.: CRP = C-reaktivní protein; **IBD** = nespecifický střevní zánět; **MRI** = magnetická rezonance; **NY** = Newyorská kritéria.



Obr. 1 Ankylozující spondylitida
(z fotoarchivu Revmatologického ústavu)

picky začíná mezi 20. a 30. rokem věku. Nr-axSpA je někdy vnímána jako předstupu vývoje AS. I když existuje mnoho podobností mezi těmito jednotkami, jakými jsou věk při objevení prvních příznaků, délka trvání symptomů nebo klinické manifestace, můžeme najít i drobné rozdíly například v distribuci onemocnění mezi pohlavími (u nr-axSpA



Obr. 2 Rozdíl mezi sérovými hladinami C-reaktivního proteinu u pacientů s nr-axSpA a AS

jsou ženy i muži postiženi podobně často), ve stupni limitací spojených s mobilitou nebo sérovými hladinami zánětlivých markerů, které jsou prokazatelně vyšší u AS (2), což jsme prokázali i na kohortě pacientů s axSpA sledovaných v rámci Revmatologického ústavu (viz tab. 2 a obr. 2). Podle nejnovějších údajů progreduje po dvouletém trvání nemoci do AS pouze 12 % pacientů s nr-axSpA (3). Při dlouhodobém sledování pacientů (8–10 let) se již výsledky studií mírně rozcházejí (progrese u 14–59 % nr-axSpA), nicméně z pozorování lze vyvodit, že pravděpodobnost progrese se s délkou trvání onemocnění zvyšuje, ale u části nemocných se AS nikdy nerozvine (4, 5).

Zásadní rozdíl v diagnostice těchto dvou jednotek stojí na výsledcích zobrazovacích metod. Metodou volby stále zůstává klasický rentgenový snímek SI skloubení, až ve druhé linii je při přetrvávajícím podezření na axSpA doporučeno MRI vyšetření. Pouze v případech krátkého trvání klinických projevů či nízkého věku vyšetřovaného lze MRI použít jako první zobrazovací metodu (6). Základním požadavkem k určení diagnózy AS je kromě přítomnosti klinických projevů také rentgenový průkaz sakroiliitidy (3. stadium jednostranně nebo 2. stadium oboustranně). U nr-axSpA naopak rentgenologický nález neodpovídá výše zmíněným stadiím, její diagnostika je postavena na přítomnosti subchondrálního kostního edému jakožto ukazatele aktivního zánětu SI skloubení při MRI vyšetření (1). I přes zásadní postavení kostního edému v rámci diagnostiky není jeho specifita pro axiální spondyloartritidu vysoká. Udává se, že až u 50 % nemocných je tato léze v oblasti SI skloubení příznakem jiného onemocnění (např. mechanický stres, *ileitis condensans*, fraktury, nádory), rovněž je třeba uvést, že až jedna třetina pacientů s axSpA nemá kostní edém na SI skloubení přítomný vůbec (7, 8).

Tab. 2 Rozdíl v distribuci onemocnění mezi pohlavími u nemocných s non-radiografickou axiální spondyloartritidou a ankylozující spondylitidou v kohortě pacientů z Revmatologického ústavu

Pohlaví	nr-axSpA			AS		
	celkově pacientů	počet mužů (žen)	%	celkově pacientů	počet mužů (žen)	%
Muži	140	54	38,6	106	77	72,6
Ženy	140	86	61,4	106	29	27,4

Pozn.: AS = ankylozující spondylitida; CRP = C-reaktivní protein; nr-axSpA = non-radiografická axiální spondyloartritida

ČASNÁ DIAGNOSTIKA AXIÁLNÍCH SPONDYLOARTRITID

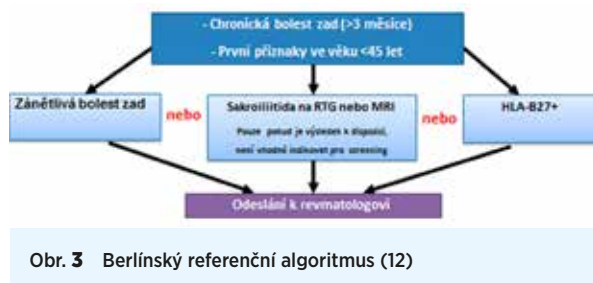
Vzhledem k tomu, že axiální spondyloartritida může postupně progredovat od mírných bolestí zad až k úplné ztrátě soběstačnosti (9), je v dnešní době kladen důraz na časné stanovení správné diagnózy a zahájení léčby obecně vedoucí k lepší prognóze pacienta. V našich podmínkách dochází ke zpoždění diagnózy o 6–9 let. Jedním z hlavních důvodů této časové prodlevy je pozdní odeslání pacienta k vyšetření v revmatologické ambulanci, což může být způsobeno podceněním prvotních obtíží samotným pacientem nebo jeho praktickým lékařem.

Prvním příznakem nemoci bývá ve většině případů chronická bolest zad, nicméně pouze 5 % těchto bolestí v populaci je způsobeno axSpA (10). U pacientů s axSpA je nutné diferencovat zánětlivý charakter bolesti od mechanické příčiny, která vzniká většinou akutně a obvykle pomine do několika týdnů. Typická zánětlivá bolest, kterou nacházíme u pacientů s axSpA, se většinou objevuje u mladších osob (v drtivé většině případů před 45. rokem věku) a nástup obtíží je obvykle pozvolný. Bolesti bývají nejhorší v noci nebo ráno, často jsou spojené s ranní ztuhlostí a zlepšují se po rozcvičení s opětovným zhoršením při delší nečinnosti. Zánětlivá bolest zad obvykle dobře odpovídá na léčbu nesteroidními antirevmatiky. Nejnovější definice zánětlivé bolesti zad vznikla v rámci aktivit společnosti ASAS (viz tab. 3) (11).

Tab. 3 Kritéria zánětlivé bolesti zad dle ASAS (11)

Požadováno je splnění alespoň 4 z 5 následujících kritérií:
věk na počátku obtíží < 40 let
pozvolný začátek
zlepšení po rozcvičení
žádné zlepšení v klidu
bolest v noci (zlepšení po probuzení)

V klinických hodnoceních byly zkoušeny různé referenční strategie zabývající se selekcí pacientů s možnou axSpA. Většina filtrů byla postavena na přítomnosti chronické zánětlivé bolesti zad, ke které se přidávaly další typické příznaky axSpA, jakými jsou přítomnost antigenu HLA-B27, záchyt sakroiliitidy na zobrazovacích metodách, elevace CRP a další. V praxi se zatím nejčastěji doporučuje použití tzv. Berlínských kritérií, kdy jsou k revmatologickému vyšetření odeslání nemocní s chronickou bolestí zad, jejichž obtíže splňují atributy zánětlivé bolesti, nebo s pozitivitou HLA-B27, eventuálně s prokázanou sakroiliitidou pomocí rentgenového či MRI vyšetření (viz obr. 3) (12). Tento algoritmus je také základem doporučeného postupu Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České revmatologické společnosti ČLS



Obr. 3 Berlínský referenční algoritmus (12)

JEP z roku 2014 (www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-od-2013/DP_Revmatologie.pdf).

V roce 2015 vznikla nová doporučení ASAS pro včasné odeslání pacientů se suspektní axSpA, podle kterých by měl být pacient s chronickou bolestí zad trvající alespoň 3 měsíce a s počátkem obtíží před 45. rokem věku odeslán k vyšetření revmatologem, pokud má alespoň jeden z následujících parametrů: zánětlivá bolest zad, pozitivita antigenu HLA-B27, sakroiliitida zjištěná pomocí doporučených zobrazovacích metod (pokud je výsledek vyšetření k dispozici), periferní manifestace (artritida, entezitida, daktylitida), extraartikulární manifestace (psoriáza, idiopatický střevní zánět, uveitida), pozitivní rodinná anamnéza, dobrá odpověď na nesteroidní antirevmatika, elevace zánětlivých markerů (viz tab. 4) (13). Ovšem tento nový algoritmus zatím nebyl prospektivně vyzkoušen v praxi a při zpětné evaluaci ve skupině 941 nizozemských nemocných sice senzitivita dosahovala 100 %, nicméně specifická pouhých 19 % (pozitivní prediktivní hodnota 23 %). Proto je zatím otázkou, zda je tato nová referenční strategie vhodná pro použití v běžné praxi.

Tab. 4 Doporučení ASAS – časné odeslání pacientů suspektních z axSpA – pro praktické lékaře a nerevmatology (13)

Pacienti s chronickou bolestí v zádech (trvající alespoň 3 měsíce) se začátkem obtíží před 45. rokem by měli být odesláni k vyšetření revmatologem, pokud je přítomen alespoň jeden z následujících příznaků:
zánětlivá bolest zad ¹⁾
HLA-B27 pozitivita
sakroiliitida na doporučených zobrazovacích metodách pokud je vyšetření k dispozici
periferní manifestace (artritida, entezitida a/nebo daktylitida) ²⁾
extraartikulární manifestace (psoriáza, idiopatický střevní zánět a/nebo uveitida) ³⁾
pozitivní rodinná anamnéza ⁴⁾
dobrá odpověď na NSA ⁵⁾
zvýšené reaktanty akutní fáze ⁶⁾

Pozn.:

- ¹⁾ Preferenčně definice zánětlivé bolesti zad dle ASAS.
- ²⁾ Artritida: v minulosti či nyní lékařem potvrzená aktivní synovitida; entezitida (paty): v minulosti či nyní přítomná spontánně vzniklá bolest nebo zvýšená citlivost v oblasti úponů Achillovy šlachy nebo plantární fascie; daktylitida: v minulosti či nyní přítomná daktylitida potvrzená lékařem.
- ³⁾ Extraartikulární manifestace: v minulosti či nyní psoriáza, nespecifický střevní zánět a/nebo uveitida potvrzená lékařem.
- ⁴⁾ Pozitivní rodinná anamnéza: přítomnost a) AS, b) psoriázy, c) akutní uveitidy, d) reaktivní artritidy, e) nespecifického střevního zánětu u prvostupňových a druhostupňových příbuzných.
- ⁵⁾ Dobrá odpověď na nesteroidní antirevmatika: 24–48 hod po plné dávce vymizení či výrazné zlepšení bolesti zad.
- ⁶⁾ Koncentrace C-reaktivního proteinu v séru nebo sedimentace erytrocytů nad horním limitem normy po vyloučení dalších příčin možné elevace.

PERIFERNÍ SPONDYLOARTRITIDA

Periferní spondyloartritidy (pSpA) jsou charakterizované přítomností zánětlivého postižení periferních kloubů, které bývá obvykle asymetrické s preferenčním postižením dolních končetin. Současně v laboratoři nenacházíme přítomnost protilátkové aktivity charakteristické pro jiné formy artritid.

Dalším typickým periferním příznakem je entezitida definovaná jako zánět v oblasti inserce svalového úponu ke kosti. Klinicky se entezitida projevuje palpační bolestivostí

v predilekčních lokalizacích, což je málo specifický náález. K verifikaci diagnózy může pomoci sonografický průkaz strukturálních změn spolu s pozitivním barevným mapováním. Nejčastější lokalizace bývá při úponech Achillovy šlachy a plantární fascie.

Daktylitidou, třetím typickým příznakem pSpA, rozumíme zánětlivou afekci celého prstu; je tvořena artritidou interfalangeálních kloubů a současnou tenosynovitidou flexoru, často bývá pro svůj vzhled rovněž označována jako „párkový prst“. Daktylitida je častější na dolních končetinách a může být prvním příznakem spondyloartritidy.

Klasifikační kritéria pro pSpA podle ASAS jsou postavena na aktuální přítomnosti alespoň jednoho ze tří výše vyjmenovaných příznaků spolu s anamnézou nebo přítomností minimálně jednoho či dvou z přesně definovaných příznaků a projevů (viz tab. 5) (14). Někteří autoři se domnívají, že artritida u pSpA může být jednoduše zaměněna s jinými formami časných artritid, a dále, že klinické příznaky podobné entezitidám mohou být přítomné i u různých druhů nezářetlivých onemocnění (15, 16). Právě z tohoto důvodu došlo mezi roky 2014 a 2015 k opětovnému hodnocení pacientů z validační kohorty ASAS. Cílem bylo zejména stanovit prediktivní hodnotu ASAS kritérií pro pSpA (a axSpA) porovnáním výsledků původního vyšetření s konečnou diagnózou po 5letém sledování pacientů z dříve definované kohorty. Výsledkem byla vysoká prediktivní hodnota výše uvedených kritérií (89,5 %), dle závěrů studie dokonce entezitida jakožto součást vstupních kritérií snižuje možnost nesprávného zařazení pacientů do skupiny pSpA (17).

Tab. 5 Kritéria ASAS pro periferní spondyloartritidu (14)

Artritida a/nebo entezitida a/nebo daktylitida +	
1 a více příznaků z následujících:	2 a více příznaků z následujících:
uveitida	artritida
psoriáza	entezitida, daktylitida
nespecifický střevní zánět	zánětlivá bolest zad
recentní infekce	pozitivní rodinná anamnéza
HLA-B27	
sakroiliitida na zobrazovacích metodách	

ČASNÁ DIAGNOSTIKA PERIFERNÍCH SPONDYLOARTRITID

Na rozdíl od axSpA neexistuje u pSpA jasná strategie, kdy odeslat pacienta k vyšetření do revmatologické ambulance. K dispozici máme jen několik doporučení vztahených pro jednotlivé diagnózy. Jedním z typů pSpA je psoriatická artritida (PsA), která postihuje stejným dílem obě pohlaví, s nejvyšší incidencí mezi 35. a 45. rokem věku (18). Recentní analýza 20 epidemiologických studií ukázala přítomnost PsA u 7–26 % pacientů s psoriázou (19).

Ve většině případů kožní projevy psoriázy předcházejí kloubnímu postižení, proto jsou dermatologové ve výhodné pozici pro časný záchyt periferní artritidy. Vyšší riziko vzniku artritidy mají zejména pacienti s extenzivním postižením kůže, nemocní hospitalizovaní pro komplikace při psoriáze nebo kupříkladu i pacienti s nízkou kvalitou života. Riziko je významně vyšší u nemocných, kteří mají příbuzné prvního stupně s psoriatickou artritidou (20). Náález dystrofických

nehtů při fyzikálním vyšetření patří rovněž mezi rizikové faktory budoucího vývoje artritidy (21).

V rámci setkání *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) v roce 2007 byly hodnoceny screeningové dotazníky, z nichž byly *Toronto Psoriatic Arthritis Screening* (ToPAS) a *Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation* (PASE) navrženy jako nejpřesnější metody screeningu při validaci psoriatické artritidy (22, 23). O něco později byl navržen ještě dotazník *Early Arthritis for Psoriatic Patients* (EARP), který se svou senzitivitou a specificitou ostatním dotazníkům vyrovnává (24). Tyto dotazníky samozřejmě nedokáží plně nahradit vyšetření odborníkem, ale slouží ke zvýšení detekce PsA u pacientů s psoriázou a mohou být použité jako screeningový nástroj pro odeslání nemocných k revmatologickému vyšetření.

ZÁVĚR

Spondyloartritidy jsou chronická zánětlivá revmatická onemocnění, která prokazatelně snižují kvalitu života pacientů a mohou vést k jejich úplné invalidizaci. Časná detekce spolu se současným zahájením léčby zpomaluje či úplně zabraňuje další progresi kloubních destrukcí a zlepšuje nejen fyzický, ale i psychický stav pacienta. Vzhledem k nízké specificitě prvních příznaků je nicméně potřeba určité selekce suspektních pacientů, čímž se zkrátí nejen čekací lhůta na vyšetření v revmatologické ambulanci, ale samozřejmě i prodleva mezi objevením se prvních příznaků a stanovením diagnózy.

V Revmatologickém ústavu funguje již několik let ambulance časných spondyloartritid, kde jsou pacienti odeslaní se zánětlivou bolestí zad vyšetřeni a v případě průkazu axiální spondyloartritidy dále dlouhodobě sledováni. Díky vzájemné spolupráci byla vytvořena banka biologického materiálu sloužící k dalšímu výzkumu patogenetických mechanismů u axiálních spondyloartritid.

Poděkování

Podpořeno institucionální podporou MZ ČR 023728 a SVV 260263.

Seznam použitých zkratk

AS	ankylozující spondylitida
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>
axSpA	axiální spondyloartritida
CRP	C-reaktivní protein
EARP	<i>Early Arthritis for Psoriatic Patients</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
IBD	idiopatický střevní zánět
MRI	magnetická rezonance
nr-axSpA	non-radiografická axiální spondyloartritida
PASE	<i>Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation</i>
PsA	psoriatická artritida
pSpA	periferní spondyloartritida
SI	sakroiliakální
SpA	spondyloartritida
ToPAS	<i>Toronto Psoriatic Arthritis Screening</i>

Literatura




1. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J; Assessment of SpondyloArthritis International Society. [ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2009; 68: 591–593.
2. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015; 1 (Suppl. 1): e000053.
3. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 717–727.
4. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010; 37: 1195–1199.
5. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN et al. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MR of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 56–60.
6. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1327–1339.
7. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MR) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MR group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1520–1527.
8. Jans L, Van Praet L, Elewaut D et al. MR of the SI joints commonly shows non-inflammatory disease in patients clinically suspected of sacroiliitis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 179–184.
9. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R et al. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1123–1128.
10. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1074–1077.
11. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784–788.
12. Brandt HC, Spiller I, Song IH et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1479–1484.
13. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R et al. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with

- a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1483–1487.
14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70: 25–31.
 15. Gladman DD. Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? *Arthritis Rheumatol (Hoboken, N.J.)* 2015; 67: 865–868.
 16. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 663–672.
 17. Sepriano A, Landewe R, van der Heijde D et al. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1034–1042.
 18. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 829–844, x.
 19. Prey S, Paul C, Bronsard V et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (Suppl. 2): 31–35.
 20. Busse K, Liao W. Which psoriasis patients develop psoriatic arthritis? *Psoriasis Forum* 2010; 16: 17–25.
 21. Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 233–239.
 22. Gladman DD, Schentag CT, Tom BD et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 497–501.
 23. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS et al. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 581–587.
 24. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 2058–2063.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Kristýna Grobelná
 Revmatologický ústav
 Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
 Tel.: 724 061 415
 e-mail: grobelna@revma.cz

pr Lékárníky.cz

-  on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
-  kurzy ohodnoceny body ČLnK
-  registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
 info@prolekarniky.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Diferenciální diagnostika monoartritid

Kateřina Zegzulková, Šárka Forejtová

Revmatologický ústav, Praha

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 299–304

SOUHRN

Stanovení diagnózy u monoartritidy může být poměrně složitý proces, neboť na rozdíl od polyartritidy máme často k dispozici jen málo klinických informací a přitom diagnostická škála je velmi obšírná. Diagnostika zánětlivých revmatických onemocnění je obvykle v kompetenci revmatologa, nicméně z praxe víme, že je nezbytné, aby základní diferenciální diagnostická rozvaha byla provedena co nejdříve a mohla tak být co nejdříve zahájena optimální léčba. V prvním kontaktu se s tímto problémem setkávají především praktičtí lékaři a ortopedi.

Monoartritidy můžeme dělit na nezápětivé, kam řadíme nejčastěji aktivovanou osteoartrózu a traumata, a na zápětivé, kam patří dnava artritida, chondrokalcinóza, infekční artritida, juvenilní idiopatická artritida, spondylartritida, počínající revmatoidní artritida a mnoho dalších.

Článek se dále věnuje managementu pacientů s monoartritidou, kde je k diferenciální diagnostické rozvaze nezbytná podrobná anamnéza, pečlivé klinické vyšetření kloubu a zhodnocení charakteru artritidy. Rozvahu nám dále usnadní zobrazovací metody, artrocentéza s analýzou synoviální tekutiny a samozřejmě laboratorní vyšetření.

KLÍČOVÁ SLOVA

monoartritida, dna, septická artritida, akutní artritida, pseudodna, chondrokalcinóza, infekční artritida

SUMMARY

Zegzulková K., Forejtová Š. Differential diagnosis of monoarthritis

Making the diagnosis of monoarthritis can be quite difficult, because in contrast with polyarthritis just a few clinical data is available and wide diagnostic spectrum is present.

The diagnosis of inflammatory rheumatic disease is usually in responsibility of a rheumatologist, but we know from experience that is necessary to carry out the basal differential diagnostic assessment as soon as possible to begin the optimal therapy. General practitioners and orthopaedists are usually first to face this problem. Monoarthritis can be divided into non-inflammatory arthritis where activated osteoarthritis and trauma belongs and inflammatory arthritis, which include gouty arthritis, chondrocalcinosis, infectious arthritis, juvenile idiopathic arthritis, spondylitis, incipient rheumatoid arthritis and many others.

The article also focuses on the management of patients with monoarthritis where detailed history, careful clinical joint examination and the nature of arthritis assessment is necessary for differential diagnostic considerations. Our balance sheet further facilitate imaging, arthrocentesis with the analysis of synovial fluid and of course the laboratory examination.

KEYWORDS

monoarthritis, gout, septic arthritis, acute arthritis, pseudogout, chondrocalcinosis, infectious arthritis

ÚVOD

Monoartritida je definována jako zánět jednoho kloubu, který může být provázen zarudnutím, bolestivostí a poruchou funkce kloubu. Bolest či otok kloubu jsou asociovány se širokou škálou poměrně nesourodých onemocnění, jež mohou mít podobné klinické projevy. V ordinacích lékařské služby první pomoci a u praktických lékařů se nejčastěji setkáváme s traumatickou etiologií monoartikulární bolesti (zlomenina, distorze, avulze atd.), což zjistíme zpravidla záhy díky anamnéze, zobrazovacím metodám a fyzikálnímu vyšetření. Diagnostika atraumatických monoartritid je naopak z praktického hlediska velmi obtížná, neboť lékař má obvykle k dispozici jen sporé klinické informace.

Monoartritida je dále typická pro některá onemocnění, jako jsou např. dna, septická artritida, reaktivní artritida, hemartros, nebo může být primárním projevem později oligoartikulárního či polyartikulárního onemocnění (spondylartritida, revmatoidní artritida).

VÝSKYT MONOARTRITIDY A JEJÍ ETIOLOGIE

Nejčastější příčinou monoartritidy je krystaly indukovaná artritida, následovaná reaktivní artritidou a septickou artritidou (1). Dle dostupných studií jsou monoartritidou více postiženi muži než ženy, neboť dna, která je velmi častou příčinou monoartritidy, postihuje převážně muže. Nejčastěji postiženými klouby u dny jsou kolena a kotníky (2, 3). V diferenciální diagnostice je velmi zásadní vyloučení septické artritidy, protože se mortalita při ní pohybuje okolo 10 %. Incidence septické artritidy je v západní Evropě okolo 4–10 na 100 000 pacientů za rok (4). Mezi rizikové faktory řadíme preexistující kloubní onemocnění, jako revmatoidní artritidu, pokročilou osteoartrózu, totální kloubní náhrady, dále absenci sociálního zázemí, abúzus intravenózně podávaných drog, alkoholismus, diabetes mellitus, sníženou obranyschopnost např. u pacientů s HIV (5–8). U mladší sexuální aktivní populace se setkáváme také s gonokokovou infekcí, i když ta ve vyspělých zemích je na ústupu (9).

Tab. 1 Možné příčiny monoartritidy

Příčiny	Zánětlivé	Nezánětlivé
Běžné	<ul style="list-style-type: none"> nemoci z ukládání krystalů (dna, chondrokalcinóza) reaktivní artritida spondyloartritida (psoriatická artritida, enteropatická artritida) sarkoidóza lymeská nemoc juvenilní idiopatická artritida septická artritida (bakteriální, mykotická) monoartikulární projev polyartikulární nemoci (revmatoidní artritida, vaskulitida, nemoci pojiva) revmatická horečka idiopatická 	<ul style="list-style-type: none"> osteoartróza trauma avaskulární nekróza hemarthros kloubní myška algoneurodystrofie
Vzácné	<ul style="list-style-type: none"> pigmentová vilonodulární synovitida 	<ul style="list-style-type: none"> malignita (synoviální metastázy, kostní tumory) hypertrofická plicní osteoartropatie synoviální chondromatóza Charcotova artropatie (neuropatický kloub)

NEZÁNĚTLIVÉ MONOARTRITIDY

TRAUMA

V anamnéze pacienta většinou nalézáme údaj o úrazu postižené oblasti. V případě, že od pacienta nelze takovýto údaj zjistit (bezvědomí, předávkování drogou, alkoholem), přicházejí na řadu zobrazovací metody a nutnost imobilizace postiženého kloubu. Artritida se může objevit až s delším časovým odstupem. Intraartikulární zlomeniny, dislokace, distorze, přetržení vazů, poškození menisků jsou často asociovány s *hemarthros*. Z hlediska úrazů je nejzranitelnější kolenní kloub. Intraartikulární krvácení může mít souvislost s koagulopatií, antikoagulační terapií, intraartikulárními tumory apod. Kloub je teplý, v antalgickém držení. U těžkého průběhu hemofilie s opakovaným krvácením do kloubu může vzniknout panartritida s chronickými zánětlivými změnami vedoucími k trvalým deformitám až ankyloze kloubu.

IRITOVANÁ OSTEOARTRÓZA (FLARE)

V ordinaci ortopeda nebo revmatologa se s aktivovanou osteoartrózou setkáme velmi často. Většinou se jedná o monoartritidu kolenního nebo kyčelního kloubu. Gonartróza může být doprovázena sekundární zánětlivou reakcí. Koleno bývá palpačně citlivé, není zarudlé. V diferenciální diagnostice je velmi cenná artrocentéza s cytologickým rozbohem. Aspirát je čirý až nažloutlý a relativně vazký. Obsahuje 200–2000 leukocytů na mm³. Problémem výpotku u osteoartrózy je, že často recidivuje.

AVASKULÁRNÍ NEKRÓZA

Počátek bývá obvykle plíživý, část pacientů bývá dlouho asymptomatická. Predilekčně bývá postižena hlavice femuru. Jsou-li postiženy periferní klouby, resp. kosti, bývá výpotek nezánětlivého či hemoragického charakteru. Spolehlivou diagnostickou metodou je rentgen, případně magnetická rezonance, která dokáže detekovat již časně nekrotické změny.

ALGONEURODYSTROFICKÝ (SUDECKŮV) SYNDROM

Patogeneze zde není zcela objasněna, určitou roli hraje zvýšená aktivita sympatiku jakožto součásti vegetativního nervstva. Algoneurodystrofický syndrom může vzniknout po předchozím traumatu či infekci. V prvním, akutním

stadiu se vyvíjí spontánní výrazná bolest, hyperemie a otok v postižené lokalitě. Ve druhém, dystrofickém stadiu dochází v průběhu několika týdnů k regresí otoku a bolesti, ale trvá bolestivost při mobilizaci. Ve třetím stadiu se na rtg snímcích zobrazuje difúzní osteoporóza a dochází ke svalové atrofizaci (10).

NEUROPATICKÁ (CHARCOTOVA) ARTROPATIE

Jedná se o relativně nebolestivou progresivní artropatii jednoho či více kloubů, která vzniká na neuropatickém podkladu. Jelikož jsou zde typické diskrepance mezi závažným klinickým a radiologickým nálezem a minimálními subjektivními obtížemi, je neuropatická artropatie často přehlížena a velmi těžko léčbou ovlivnitelnou komplikací. Typickým adeptem této artropatie je pacient s diabetickou polyneuropatií a opakovanými drobnými traumaty v oblasti kloubů. Kloub bývá oteklý, teplý, pacient může udávat jistý diskomfort v postižené lokalizaci. Na rtg snímku v akutním stadiu jsou změny často neprůkazné, ale bez zahájení terapie rychle dochází k destruktivním kostním struktur. Ve fázi reparace a rekonstrukce nastává remodelace kostí a vytvářejí se deformity. Nejčastěji poškozenými klouby jsou metatarzofalangeální a tarzometatarzální skloubení (11, 12).



Obr. 1 Charcotův kloub

KLOUBNÍ MYŠKA (MUS INTRAARTICULARIS)

Přítomnost volného, většinou chrupavčitého tělíska v kloubní dutině může být příčinou recidivujícího nezářlivého výpotku a bolestivých blokády pohybu kloubu. Predilekčně je postižen kolenní kloub. Myška vzniká nejčastěji po úrazech, při pokročilé artróze nebo *osteochochondritis dissecans*. Na rentgenu detekujeme osteochondrální fragmenty. MRI zobrazí chrupavčitá tělíska. Řešením nezřídka bývá arroskopická revize.

NEOPLASMA

Akutní monoartritida může být rovněž prvním příznakem malignity. Kostní nádory, jako je sarkom, chondrosarkom a fibrosarkom, mohou vést k monoartritidě. Zde mají velký význam zobrazovací metody: rentgen, MRI a radionuklidový kostní sken. Některé nádory mohou infiltrovat synovii a nádorové buňky mohou být zachyceny v synoviální tekutině. Benigní tumory, jako je osteoidní osteom, hemangiom, pigmentová vilonodulární synovitida nebo lipom, mohou také indukovat monoartritidu. Hemangiom či pigmentová vilonodulární synovitida mohou být příčinou recidivující ataky bolestivého otoku kloubu (nejčastěji kolenního) s hemoragickým výpotkem (13). V dětském věku je právě monoartritida poměrně častým projevem akutní leukemie. Projevuje se jako plastická synovitida většího kloubu (koleno, rameno), obvykle jen s minimálním výpotkem obsahujícím leukemické buňky.

ZÁNĚTLIVÉ MONOARTRITIDY INFEKCE

Infekční příčiny monoartritidy můžeme rozdělit na gonokokové a negonokokové.

Gonokoková artritida se vyskytuje převážně u mladších jedinců, častěji žen s generalizovanou gonorrhoeou. Rizikovými faktory manifestace artritidy jsou menstruace, těhotenství a časně poporodní období. U homosexuálních mužů může být současně přítomná rektální či faryngeální gonokoková infekce nebo infekce HIV. Artritida se může projevovat ve dvou formách dle klinických projevů, a to jako septická nebo aseptická artritida. Monoartritida (většinou kolene) je typická pro formu aseptickou. U septické artritidy bývají přítomné celkové příznaky, jako je horečka, polyartralgie, myalgie, jsou pozitivní hemokultury. V 50–80 % případů se podaří izolovat *Neisseria gonorrhoeae* přímo z pohlavního ústrojí. Septická gonokoková artritida dobře reaguje na intravenózní antibiotickou léčbu, nebývá destruktivní.

Negonokoková (septická) artritida je častějším a závažnějším příkladem bakteriální artritidy, která je většinou vyvolaná pyogenními bakteriemi. Bývá destruktivní a postihuje větší klouby jako kyčel, koleno, kotník či zápěstí (14). V 80 % případů se jedná o monoartritidu (15). Ve vyšším riziku jsou zejména pacienti imunokompromitovaní, léčení imunosupresivní léčbou, abuzéři drog, nemocní po otevřených traumatech, pacienti s kloubní náhradou, revmatoidní artritidou, nádorovým onemocněním, závažnou renální insuficiencí, diabetem mellitem a senioři.

Nejčastějšími původci jsou *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, méně často pak gramnegativní bakterie. Postižený kloub bývá zarudlý, oteklý, bolestivý. Zánět se může rozšiřovat i mimokloubně v podobě flegmony. Diagnózu může potvrdit vyšetření punktátu, který vykazuje velké množství leukocytů s převahou neutrofilů. Kultivační



Obr. 2 Septická gonitida

vyšetření může být negativní, proto je vhodné jej při podezření na bakteriální etiologii provést opakovaně. Terapie spočívá v parenterálním podávání antibiotik dle citlivosti.

SPECIFICKÁ MYKOBAKTERIÁLNÍ

Tab. 2 Nejčastější příčiny negonokokové septické artritidy

<i>Staphylococcus aureus</i>	40–50 %
<i>Staphylococcus epidermis</i>	10–15 %
Gramnegativní bakterie	15–20 %
Beta-hemolytický streptokok	15 %
Anaerobní bakterie	< 5 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 5 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 5 %

A FUNGÁLNÍ ARTRITIDA

Mykobakteria a houby mohou rovněž způsobit progredující artritidu. Tato diagnóza by měla být zvažována u imunokompromitovaných pacientů, pacientů ze sociálně vyloučených oblastí, u osob pobývajících v endemických krajinách nebo s anamnézou plicní tuberkulózy. TBC etiologie by měla být zvažována, pokud je pacient rezistentní vůči probíhající antibiotické terapii při suspekci na infekční artritidu. Další rizikovou skupinou jsou pacienti léčení biologickou léčbou ze skupiny inhibitorů TNF- α . Byly popisovány i případy fungální artritidy po píchnutí o trn růže. Většinou bývá postižen větší kloub (koleno, kotník), ten bývá s tužším otokem, obvykle bez zarudnutí (17–20).

LYMESKÁ BORRELIÓZA

Lymeskou nemoc způsobuje spirocheta *Borrelia burgdorferi*, která je přenášena na člověka klíštětem z rodu *Ixodes*. Dle různých zdrojů se asi u 10–60 % pacientů s borreliózou vyvine ve druhém stadiu nemoci artritida. Většinou se jedná o monoartritidu kolenního kloubu, která probíhá v rekurentních

atakách nebo dlouhodobě perzistuje (21). Charakteristickým projevem této formy kloubního postižení je velký hydrops kloubu s výrazným omezením hybnosti, který se po evakuační punkci doplňuje. Ve třetím stadiu intermitentní artritida přechází do chronické formy se synovitiidou, chronickým výpotkem a Bakerovými pseudocystami.

Diagnostika je obtížná, pokud nemáme údaj o přísátí klíštěte nebo přítomnost *erythema migrans*. Kultivace synoviální tekutiny bývá negativní. Diagnózu potvrdíme sérologickým vyšetřením nebo detekcí DNA borrelie metodou PCR. V nejasných případech je nutná biopsie a imunohistochemické vyšetření synovie, někdy se podaří i přímý průkaz borrelie elektronovým mikroskopem.



Obr. 3 Lymeská artritida

VIROVÁ ARTRITIDA

Je většinou benigní a spontánně regreduje. Virovou infekci nelze s výjimkou virových hepatitid běžně diagnostikovat. Je pravděpodobně jedním z původců tzv. tranzitorní koxitidy. Doprovází virové infekce jako např. virové hepatitidy B a C, zarděnky, HIV či parvovirus B19.

KRYSTALY INDUKOVANÁ ARTRITIDA

Krystaly indukované artritidy patří mezi nejčastější příčiny zánětlivé monoartritidy. Je nutné záhy vyloučit možnost septické artritidy, která se klinicky může projevovat zprvu obdobně jako krystaly indukovaná artritida (horečka, zarudlý, citlivý a proteplený kloub).

DNAVÁ ARTRITIDA

Zhruba 80 % primotatak dnave artritidy postihuje jeden kloub, nejčastěji první metatarzofalangeální kloub (dříve nazýváno *podagra*), dále kotník či koleno. Postižený kloub je obvykle velmi bolestivý, oteklý, zarudlý s omezenou mobilitou, kůže bývá lesklá, napjatá a palpačně velmi citlivá. Akutní ataka trvá několik dní, svého maxima dosahuje během několika hodin. Atace většinou předchází alkoholový nebo dietní exces. Dna bývá asociována s vysokou hladinou kyseliny močové, nicméně její normální hladina dnu nevylučuje (22).

Primární dna se častěji vyskytuje u obézních pacientů se špatnou životosprávou, s metabolickým syndromem. Sekundární dna bývá u nemocných léčených farmaky zvyšující urikemii (diuretika, chemoterapeutika), u pacientů s těžší renální insuficiencí a se zrychleným buněčným metabolismem (tumory, těžká psoriáza). Diagnózu jednoznačně potvrdíme průkazem krystalů sodné soli kyseliny močové v synoviální tekutině (23, 24).

NEMOC Z UKLÁDÁNÍ KALCIUMPYROFOSFÁTŮ (PSEUDODNA, CHONDROKALCINÓZA)

Akutní artritida vzniklá na základě ukládání kalciumpyrofosfátu je klinicky jen obtížně odlišitelná od dny, proto se této nemoci dostalo názvu pseudodna. Incidence roste s věkem a je častější u žen. Je nejčastějším důvodem akutní monoartritidy u žen s osteoartrózou, a to mezi 60. a 70. rokem života. Typicky bývá postiženo koleno či zápěstí. Kloub bývá oteklý, zarudlý a bolestivý a může být přítomna horečka.

Diagnózu potvrdí nález krystalů pyrofosfátů v synoviální tekutině. Velmi nápomocné v diagnostice jsou radiografické snímky, kde nacházíme kalcinózu chrupavky zejména kolenních kloubů nebo kalcifikaci menisků, typická je také kalcifikace disku v oblasti radiokarpálních kloubů.

ARTRITIDA Z UKLÁDÁNÍ HYDROXYAPATITU (MILWAUKEE SHOULDER)

Nepříliš časté destruktivní onemocnění ramene postihující převážně starší ženy s anamnézou traumatu v dané oblasti. Bývají zde diskrepance mezi nevýrazným klinickým nálezem a závažnějším nálezem na zobrazovacích metodách.

Mezi onemocněním asociovaná s ukládáním hydroxyapatitu patří mimo jiné sklerodermie, dermatomyositida, osteoartróza nebo hyperparatyreóza. Rameno bývá oteklé, bolestivé, omezené v pohybu. Na rentgenu se vyznačuje periartikulárními kalcifikacemi.

SPONDYLOARTRITIDA

U spondyloartritid se můžeme setkat s monoartritiidou často jako s první manifestací onemocnění. Dalšími příznaky bývají zánětlivá bolest zad, entezopatie a mimokloubní projevy jako uveitida, kožní, urogenitální a gastrointestinální projevy. Pro diagnózu spondyloartritidy je důležitá pozitivita HLA-B27, i když není nezbytně nutná. U rhizomelické formy spondyloartritidy bývá postiženo rameno nebo kyčelní kloub. U formy periferní to bývají častěji klouby dolních končetin.

Tab. 3 Infekční příčiny reaktivní artritidy

Bakterie	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> <i>Campylobakter</i> <i>Borrelia</i> <i>Chlamydia</i> <i>Streptococcus</i>
Viry	rubella hepatitida B parvovirus EBV CMV HIV

Pro diagnózu dále hovoří průkaz sakroiliitidy a elevace zá-
nětlivých parametrů. Akutní monoartritida bývá typická
pro reaktivní artritidu, kdy jsou častěji postiženy klouby
dolní končetiny, postihuje převážně mladší osoby. Současně
pátráme po anamnéze infekce močových cest, genitálu,
slizničních projevech, konjunktivitidě. Bývá zde elevace zá-
nětlivých parametrů včetně leukocytů. U pacientů s HLA-B27
pozitivitou může artritida přejít i do chronické formy (25).

Dále do skupiny spondyloartritid patří artritida psori-
atická, která má mírný a chronický charakter, může se
také projevit jako monoartritida, bývá však častěji ve formě
oligoartikulární, neerozivní.

SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)

Monoartritida u SLE může postihovat všechny klouby,
bývá neerozivní. Gonitida bývá doprovázena objemnými
výpotky, které mohou vést až k instabilitě kolene.

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA (RA)

Monoartikulární postižení nebývá časté. Monoartritida
se může objevit v počínajícím stadiu RA, postupně se však
vyvine v oligo-/polyartritidu. Diagnózu podpoří přítomnost
revmatoidních faktorů nebo ACPA protilátek ve vyšších
titrech.

JUVENILNÍ IDIOPATICKÁ ARTRITIDA (JIA)

Zde je monoartritida častější než u RA. Pro JIA je ovšem
typická především oligoartikulární forma (až 60 %). Často
bývá postiženo koleno, ale i drobné ruční klouby.

Další příčinou monoartridy může být **sarkoidóza**, při
níž je typickou lokalizací artritidy hlezenní kloub. Artritida
při sarkoidóze však má častěji průběh oligoartikulární. Cha-
rakteristickým projevem je Löfgrenův syndrom, který
určuje *trias*: artritida, plicní hilová lymfadenopatie a *erythema*

nodosum. Monoartritida se může vyskytovat i u **ostatních
onemocnění pojiva** (vaskulitida, polymyositida, sklero-
dermie ad.).

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PACIENTŮ S MONOARTRITIDOU

Mezi nejčastější příčiny akutní monoartridy řadíme
krystalovou artritidu, reaktivní artritidu, revmatoidní ar-
tritidu, septickou artritidu a dekompenzovanou artrózu.
Primárně musíme vždy rozpoznat artritidu septickou vzhle-
dem k jejímu závažnému průběhu a vysoké mortalitě. V ka-
ždém případě u monoartridy bez traumatické anamnézy
by měl být proveden rentgen a arthrocentéza s vyšetřením
synoviální tekutiny. Samozřejmostí je podrobná anamnéza
a fyzikální vyšetření. Vyšetření synoviální tekutiny nám
objasní zhruba 35 % případů (1). V krevním obrazu pátráme
po leukocytóze a neutrofilii, zajímají nás hodnoty reaktan-
tů akutní fáze, jaterních enzymů. V případě podezření na
septickou artritidu by měly být odebrány hemokultury před
zahájením antibiotické léčby (3, 4). Dále sledujeme hladinu
kyseliny močové (i když ve stadiu akutního zánětu může být
hladina kyseliny močové v normě).

ANAMNÉZA

Důležité je odlišení zánětlivé od nezářlivé artritidy,
vyloučení traumatické etiologie. Horký oteklý kloub je po-
dezeřelý z infekční nebo dnave etiologie. Celkové příznaky
jako horečka, slabost, nechutenství, pocení jsou obvykle
přítomny u septické artritidy. Přítomnost extraartikulár-
ních projevů je velmi důležitá v diferenciální diagnostice.
Například vyrážka, adenopatie, alopecie, slizniční ulcerace,
svalová slabost, Raynaudův fenomén nebo *sicca* syndrom jsou
typické pro systémová onemocnění. U systémových zánětliv-
ých artritid jsou bolesti kloubů výraznější při imobilitě, je
přítomná ranní ztuhlost trvající déle než půl hodiny. U iri-
tované artrózy je bolest naopak mírněna klidem a zhoršena
pohybem. Recentní obtíže v oblasti urogenitální nebo gastro-
intestinální mohou podpořit suspekci na spondyloartritidu.

ZOBRAZOVACÍ METODY

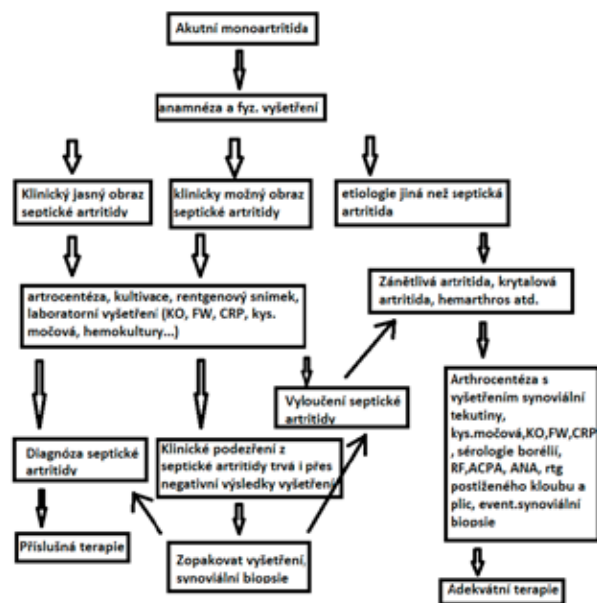
U pacienta s anamnézou traumatu nebo lokální boles-
ti kosti radiografické vyšetření většinou odhalí frakturu,
tumor nebo osteonekrózu. U pacientů s pseudodnou na rtg
nalezneme chondrokalcinózu. Dále na snímcích sledujeme
eroze, kalcifikace v měkkých tkáních, artrotické změny. Při
podezření na sarkoidózu hledáme hilovou lymfadenopatii.

Ultrasonografie je jednoduchá a rychlá metoda k ově-
ření výpotku, synovitydy.

CT a MRI mohou přispět k diagnóze avaskulární nek-
rózy, hemochromatózy, pigmentové vilonodulární synovi-
tidy a synoviální chondromatózy nebo k identifikaci cizího
tělíska.

ARTROCENTÉZA

Arthrocentéza s vyšetřením synoviální tekutiny by měla
být prováděna u všech pacientů s výpotkem nejasné etiolo-
gie. Je nutné rozlišit, zda se jedná o výpotek nezářlivý,
zánětlivý, hemoragický, nebo septický. Hodnotíme vzhle-
d: čírost, barvu, viskozitu. Polarizačním mikroskopem při
podezření na krystalovou artropatii hledáme krystaly soli ky-
seliny močové nebo pyrofosfátu. Zajímá nás počet leukocytů
a polymorfonukleárů. Nezářlivý výpotek obsahuje ≤ 2000



Obr. 4 Algoritmus při vyšetřování akutní monoartridy
(upraveno dle: 26)

Tab. 4 Klasifikace kloubních výpotků (upraveno dle: 27)

Typ výpotku	normální	nezánětlivý	zánětlivý	septický	hemoragický
Barva	slámová	slámová	žlutá, bílá	žlutá, bílá, zelená	červená
Zákal	není	opalescentní	průsvitný	zkalený	průsvitný
Viskozita	vysoká	vysoká	nízká	nízká	střední
Počet leukocytů/ μ l	≤ 200	200–2000	2000–50 000	$> 60 000$	erythrocyty
Polymorfonukleáry	$\leq 25\%$	$\leq 25\%$	$> 50\%$	$> 75\%$	–
Klinická asociace		<ul style="list-style-type: none"> • artróza • aseptická nekróza • trauma • SLE 	<ul style="list-style-type: none"> • spondyloartritida • RA • krystalová arthropatie • sarkoidóza • TBC • gonokoková infekce • revmatická horečka 	<ul style="list-style-type: none"> • septická artritida • dna • leukemie 	<ul style="list-style-type: none"> • koagulopatie • trauma • tumor • vilonodulární synovitida • vzácně psoriatická artritida

leukocytů/ mm^3 , septický $> 60 000$ leukocytů/ mm^3 . Při podezření na infekci aspirát posíláme na kulturační vyšetření.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Laboratorní vyšetření zahrnují kompletní krevní obraz s diferencíálem, zánětlivé parametry, hemokultury při podezření na infekční artritidu, kyselinu močovou při podezření na dnovou artritidu, jaterní enzymy, dále imunologická vyšetření jako revmatoidní faktor, ACPA protilátky (protilátky proti citrulinovaným proteinům), HLA-B27, ANA protilátky a konečně sérologické vyšetření k vyloučení infekční etiologie artritidy.

ZÁVĚR

Mezi nejčastější příčiny monoartritidy patří po traumatu zánětlivá iritace osteoartrózy, dna, chondrokalcinóza, lymeská borrelióza a dále revmatická onemocnění jako spondyloartritida nebo revmatoidní artritida. Diferenciální diagnostika se zde často překrývá s diferenciální diagnostikou polyartikulárních chorob, jelikož mnoho onemocnění se v začátcích prezentuje jako monoartritida. K vytvoření správné diferenciální diagnostické rozvahy potřebujeme detailní anamnézu, podrobné fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody a provedení artrocentézy s vyšetřením synoviální tekutiny. Nejdůležitější je časně vyloučení septické artritidy k předejití závažným následkům a zahájení adekvátní terapie.

Literatura

1. Ma L, Cranney A. Acute monoarthritis: What is the cause of my patient's painful swollen joint? *CMAJ* 2009; 180(1): 59–65.
2. Freed JF et al. Acute monoarticular arthritis. A diagnostic approach. *JAMA* 1980; 243(22): 2314–2316.
3. Mjaavatten MD et al. Pattern of joint involvement and other disease characteristic in 634 patients with arthritis of less than 16 week's duration. *J Rheumatol* 2009; 36(7): 1401–1406.
4. Mathews CJ et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375(9717): 846–855.
5. Weston VC, Jones AC et al. Clinical features and outcomes of septic arthritis in a single UK Health district 1982–1991. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 214–219.
6. Arthritis Research UK. Clinical assessment of the musculoskeletal system. www.arthritisresearchuk.org
7. Kaandorp CJ et al. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819–1825.

8. Morgan DS et al. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect* 1996; 117(3): 423–428.

9. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum* 2003; 17(2): 201–208.

10. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G et al. Algodystrophy: complex regional pain syndrome and incomplete form. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(1): 11–14.

11. Burson LK, Schank CH. Charcotneuroarthropathy of the foot and ankle. *Home Healthc Now* 2016; 34(3): 135–139.

12. Schneekloth BJ, Lowery NJ, Wukich DK. Charcot neuropathy in patients with diabetes: an updated systematic review of surgical management. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55(3): 586–590.

13. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385–471.

14. Sack K. Monoarthritis: differential diagnosis. *Am J Med* 1997; 102: 30S–34S.

15. Goldenberg DL. Acute infectious arthritis: a review of patients with nongonococcal joint infections. *Am J Med* 1976; 60: 369–377.

16. Simon H. Assessment, investigation, and management of acute monoarthritis. *J Accid Emerg Med* 1999; 16: 355–361.

17. Katzenstein D. Isolated Candida arthritis: report of a case and definition of a distinct clinical syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1421–1424.

18. Boulware DW et al. Tuberculous podagra. *J Rheumatol* 1985; 12: 1022–1024.

19. Margaretten ME et al. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 1478–1488.

20. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 457–462.

21. Steere AC et al. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98: 44S–48S.

22. Boss GR, Seegmiller JE. Hyperuricaemia and gout. Classification, complications and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 1459–1468.

23. Janssens HJ et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1120–1126.

24. Malik A et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 22–24.

25. Calin A, Fries JF. An "experimental" epidemic of Reiter's syndrome revisited: follow-up evidence on genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1997; 98: 44–48.

26. British Society for Rheumatology Guidelines 2006. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/45/8/1039.full>

27. Pavelka K a kol. *Revmatologie*. Maxdorf, Praha, 2012: 39–40.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Kateřina Zegzulková

Revmatologický ústav

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Tel.: 724 584 414

e-mail: zegzulkova@revma.cz

Osteoartróza ručních kloubů

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav, Praha
Revmatologická klinika 1. LF UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 305–309

SOUHRN

Osteoartróza (OA) ručních kloubů je velmi časté chronické onemocnění způsobující bolest a omezení hybnosti zasažených kloubů. Prevalence choroby vzrůstá s věkem, častější postihuje ženy. Klinické příznaky se obvykle neshodují s rentgenovým nálezem – symptomatická OA ručních kloubů postihuje přibližně 2–6 % dospělých jedinců, ale rentgenově ji lze prokázat až u dvou třetin žen a poloviny mužů starších 55 let.

Průběh nemoci se mezi jednotlivými pacienty liší. OA ručních kloubů je heterogenní onemocnění, nejčastější je nodální forma postihující interfalangeální klouby, při postižení kořenového kloubu palce hovoříme o rizartróze. Specifický podtyp představuje erozivní OA, která je charakterizována opakovanými zánětlivými iritacemi kloubů, je spojena s větší bolestí, funkčním omezením a erozivními změnami na rentgenu.

Léčebné možnosti OA ručních kloubů jsou omezené. Jedinou možností jak ovlivnit symptomy jsou analgetika a nesteroidní antirevmatika. Nové poznatky v patogenezi onemocnění by měly přispět k vývoji účinné léčby OA ručních kloubů.

KLÍČOVÁ SLOVA

osteoartróza ručních kloubů, rizartróza, erozivní poškození

SUMMARY

Šenolt L. Hand osteoarthritis

Hand osteoarthritis (OA) is a common chronic disorder causing pain and limitation of mobility of affected joints. The prevalence of hand OA increases with age and more often affects females. Clinical signs obviously do not correlate with radiographic findings – symptomatic hand OA affects approximately 2–6 % of adult subjects, but radiographic changes can be found in up to two thirds of females and half of males older than 55 years.

Disease course differ among individual patients. Hand OA is a heterogeneous disease. Nodal hand OA is the most common subtype affecting interphalangeal joints, thumb base OA affects first carpometacarpal joint. Erosive OA represents a specific subtype of hand OA, which is associated with joint inflammation, more pain, functional limitation and erosive findings on radiographs.

Treatment of OA is limited. Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the only agents reducing symptoms. New insights into the pathogenesis of disease should contribute to the development of novel effective treatment of hand OA.

KEYWORDS

hand osteoarthritis, thumb base osteoarthritis, erosive changes

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je velmi častou příčinou bolesti a funkčního omezení. Představuje pomalý, ale trvale progresivní proces, který vede k úbytku hyalinní chrupavky, změně v subchondrální kosti, tvorbě osteofytů, zánětlivé iritaci synoviální tkáně a svalové slabosti (1). Příčina onemocnění dosud není zcela objasněna, přijímána je multifaktoriální etiologie, na které se podílí stárnutí populace, mechanické faktory a reparativní odpověď organismu s aktivací imunitních buněk (2, 3).

OA ručních kloubů představuje jedno z opomíjených onemocnění, které se vyskytuje poměrně často, přibývá s věkem a častěji postihuje ženy (4, 5). V tomto přehledovém článku budou diskutovány diagnostika OA ručních kloubů, její prevalence a rizikové faktory, klinické příznaky a průběh onemocnění, jednotlivé podtypy nemoci a léčebné možnosti.

DIAGNOSTIKA OA RUČNÍCH KLOUBŮ

OA ručních kloubů představuje heterogenní onemocnění (5), které zpravidla postihuje více ručních kloubů a kromě

bolesti vede k jejich zvětšení a rozvoji deformit (viz obr. 1). Často se projevuje jako nodální OA – postihuje distální interfalangeální (DIP) a proximální interfalangeální (PIP) klouby známé jako Heberdenovy a Bouchardovy uzly. Tyto změny bývají zpravidla klinicky rozpoznatelné a pomocí rentgenových snímků jednoduše zobrazitelné.

Typické artrotické změny se nemusejí vždy projevit bolestí, ztuhlostí nebo sníženou hybností, navíc mezi rentgenovým nálezem a symptomy onemocnění neexistuje přímý vztah. Klouby zároveň nebývají postiženy rovnoměrně, nejčastěji bývají zasaženy DIP klouby a nejméně často metakarpofalangeální (MCP) klouby (4). Onemocnění je zpravidla symetrické polyartikulární, často je postiženo více PIP, DIP a případně MCP kloubů; nejméně časté je postižení prstů, kdy jsou zasaženy jen klouby na jednom prstu.

Nejčastěji se pro diagnostiku OA ručních kloubů využívají doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) a klasifikační kritéria Americké revmatologické asociace (ACR) (6, 7). První doporučení lépe napomáhají při diagnostice onemocnění v běžné klinické praxi a umožňují klasifikaci několika podtypů OA (viz tab. 1). Kritéria ACR nacházejí své využití spíše pro účely klinických studií (viz obr. 2).



Obr. 1 Osteoartróza (OA) kloubů ruky. Variabilní průběh nemoci mezi jednotlivými pacienty, tvorba uzlů v distálních a proximálních interfalangeálních kloubech a rozvoj těžkých kloubních deformit včetně kvadratické kořenového kloubu palce u erozivní formy onemocnění (z archivu autora).

Tab. 1 Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) pro klinickou diagnostiku osteoartrózy (OA) ručních kloubů (upraveno dle: Zhang et al., 2009)

rizikové faktory
typické příznaky (bolest a klidová ztuhlost), věk > 40 let
klinické příznaky (Heberdenovy a Bouchardovy uzly)
funkční postižení může být podobně závažné jako u revmatoidní artritidy
pacienti s polyartikulárním postižením mají zvýšené riziko generalizované OA
několik subsetů OA ručních kloubů
erozivní OA má zvláštní charakteristiku
diferenciální diagnostika je široká (psoriatická artritida, revmatoidní artritida, dna, hemochromatóza)
rentgenové vyšetření – zlatý standard
krevní testy nejsou pro diagnostiku vyžadovány

Je třeba zdůraznit, že diagnostika onemocnění je klinická, žádná z kritérií nevyžaduje nutnost provedení rentgenového vyšetření nebo krevních testů pro definitivní určení diagnózy OA ručních kloubů.

PREVALENCE

Prevalence OA obecně záleží na použité definici onemocnění, věku, pohlaví a zároveň na hodnocené populaci.



- Bolest a ztuhlost vybraných kloubů ruky
+ 3 z následujících kritérií
- ztlustění tvrdých tkání ≥ 2 z 10 vybraných kloubů
 - ztlustění tvrdých tkání ≥ 2 DIP kloubů
 - otok < 3 MCP kloubů
 - deformity ≥ 1 z 10 vybraných kloubů

Obr. 2 Klasifikační kritéria osteoartrózy (OA) rukou podle Americké revmatologické asociace (upraveno dle: Altman et al., 1990)

Rentgenová definice OA implikuje nejvyšší prevalenci onemocnění, nejčastěji jsou postiženy DIP klouby, poté kolena a kyčle (8). Rentgenově prokázaná OA ručních kloubů postihuje až dvě třetiny žen a polovinu mužů starších 55 let. V jedné starší nizozemské studii bylo artritické postižení DIP kloubů zjištěno u 75 % žen mezi 60. a 70. rokem věku, přičemž ve stejné práci bylo prokázáno artritické postižení na kloubech rukou nebo nohou dokonce až u 20 % jedinců mladších 40 let (9).

Naopak prevalence symptomatické OA ručních kloubů je podstatně nižší než rentgenově definované formy nemoci. Symptomatická OA ručních kloubů se podle kritérií ACR vyskytuje u 2–6 % dospělých jedinců a u více než 20 % jedinců starších 70 let (8).

RIZIKOVÉ FAKTORY

Existuje několik rizikových faktorů pro rozvoj OA ručních kloubů (viz tab. 2). Nejdůležitějším rizikovým faktorem je věk. Symptomatická OA ručních kloubů se u jedinců mladších 40 let vyskytuje zřídka, její výskyt strmě stoupá u jedinců starších 50 let, a to převážně u žen (10).

Tab. 2 Rizikové faktory osteoartrózy (OA) ručních kloubů

věk
ženské pohlaví
rodinná anamnéza
mechanické a pracovní zatížení
anamnéza poranění ruky
vyšší kostní denzita
obezita

Rodinná anamnéza je ze všech podtypů OA nejsilnějším rizikovým faktorem pro rozvoj Heberdenových uzlů. Genetická zátěž pro OA ručních kloubů představuje téměř 60 % (11). Nicméně studium polymorfismu genů OA ručních kloubů neposkytuje konzistentní výsledky. Dosud byly provedeny dvě rozsáhlé celogenomové asociační studie. V první byl na několika populacích jedinců s OA ručních kloubů prokázán jednonukleotidový polymorfismus genu pro FOX1 RNA vazebný protein (RBF1), známý také jako ataxin 2 vazebný protein (12) a ve druhé pak polymorfismus genu pro oligomerní komponentu Golgiho komplexu 5 (COG5) (13). Zvýšené riziko rozvoje OA ručních kloubů bylo popsáno i pro polymorfismus genů některých proteinů hyalinní chrupavky, např. genu pro matrilin 3 (nekolagenní extracelulární oligomerní matrixový protein), pro kolagen typu II (COL2A1) nebo agrekan, případně pro interleukin 1 (IL-1) nebo transformující růstový faktor beta (TGF- β) a další (12, 13).

Významné riziko rozvoje OA ručních kloubů představuje opakované a nadměrné přetěžování kloubů využívající silné úchopy a sevření prstů. Podle profesního zaměření se často jedná o přadleny, šičky, těžce manuálně pracující lidi, ale také například stomatology (14). V těchto případech hraje podstatnou roli interakce zevních faktorů s genetickou predispozicí. Dalším rizikem může být například poranění ruky nebo laxita (rozvolnění) vazů.

Obezita představuje známý rizikový faktor rozvoje gonartrózy, nicméně více než dvojnásobně zvyšuje také riziko rozvoje OA ručních kloubů (15). Protože se při OA ručních kloubů neuplatňují (tak jako u nosných kloubů) biomecha-

nické vlivy, předpokládá se působení metabolických faktorů, zejména působků tukové tkáně, tzv. adipokinů (16).

KLINICKÉ PŘÍZNAKY A PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ

Charakteristickými příznaky OA ručních kloubů jsou bolest, obvykle při zatížení, a krátká ranní ztuhlost v postižených prstech. Bolest je variabilní, mění se v čase a je zpravidla intermitentní. Nejčastěji bývají bolestivé DIP klouby a kořenové klouby palců (rizartróza). OA ručních kloubů je stále považována za nezávažné, mírné onemocnění. V některých případech jsou bolest, omezení úchopu a hybnosti, včetně zhoršení kvality života tak značné, že často bývají přirovnávány k těm u revmatoidní artritidy (17). Onemocnění navíc může představovat významný estetický problém (viz obr. 1). Mezi jednotlivými pacienty se obtíže velmi často liší, a jak bylo zmíněno výše, symptomy nebývají přímo závislé na rentgenovém nálezu. Bolest je však často asociována s přítomností synoviálního zánětu a edému kostní dřene na magnetické rezonanci, nicméně se nezdá, že by snížení těchto parametrů vedlo k potlačení bolesti (18, 19).

Progrese OA ručních kloubů je zpravidla pomalá. Symptomatickou progresi v intervalu 3–8 let uvádí polovina jedinců, přičemž čtvrtina popisuje naopak zmírnění symptomů, které lze pravděpodobně přičíst adaptací na chronický stav (5). Po 10 letech mají téměř všichni pacienti nové osteofyty a tři čtvrtiny mají další zúžení kloubní štěrbin (20). V některých případech může být rentgenová progresie patrna již po 2 letech (21). Mezi rizikové faktory rentgenové progrese patří síla stisku u mužů, časná menopauza u žen, scintigrafická aktivita, vstupní bolest, počet uzlů a erozivní postižení. Strukturální progresi OA ručních kloubů významně závisí na intenzitě synoviálního zánětu a edému kostní dřene na MRI rukou (22).

PODTPY OA RUČNÍCH KLOUBŮ

Existuje několik podtypů OA ručních kloubů. Rozeznává se typická nodální forma onemocnění, v některých případech také nenodální. Relativně častá je rizartróza, méně častou je erozivní varianta OA. V některých případech je OA ručních kloubů součástí generalizované OA, která postihuje více kloubních oblastí.

OA KARPOMETAKARPÁLNÍHO KLOUBU PALCE

Karpometakarpální kloub palce (CMC1) bývá postižen OA poměrně často a zpravidla doprovází artrótické postižení ostatních kloubů ruky. Projevuje se bolestí, palpační citlivostí a omezenou hybností v kořenovém kloubu palce. Postižený kloub bývá zvětšený, často je přítomná kvadratická sklerotizace kloubu. Při rentgenovém vyšetření lze prokázat typické artrótické projevy (viz obr. 3), tedy osteofyty, zúžení kloubní štěrbin, sklerotizace a cysty. Při OA kloubů ruky se na bolesti a funkčním omezení nejvíce podílí právě artrótické postižení CMC1 kloubu (23).

Výskyt OA v CMC1 kloubu je poměrně častý, při rentgenovém vyšetření lze prokázat u více než třetiny jedinců starších 55 let (4). Klinicky významná a symptomatická OA v CMC1 kloubu postihuje 1,4 % dospělé populace, přičemž ženy bývají postiženy 3–4× častěji než muži (24). Onemocnění je častější ve vyšším věku a podobně jako u nodální OA ručních kloubů mají významný vliv mechanické faktory (25), zvažuje se role



Obr. 3 Rentgenový snímek osteoartrózy karpometakarpálního kloubu palce (rizartróza). Šipka ukazuje na osteofyt, přítomné obvykle bývají zúžení kloubní štěrbin, sklerotizace a cysty.

hypermobility a obezity. Zvýšené riziko OA v CMC1 kloubu je u jedinců s mutací v genu pro matrilin 3 (13).

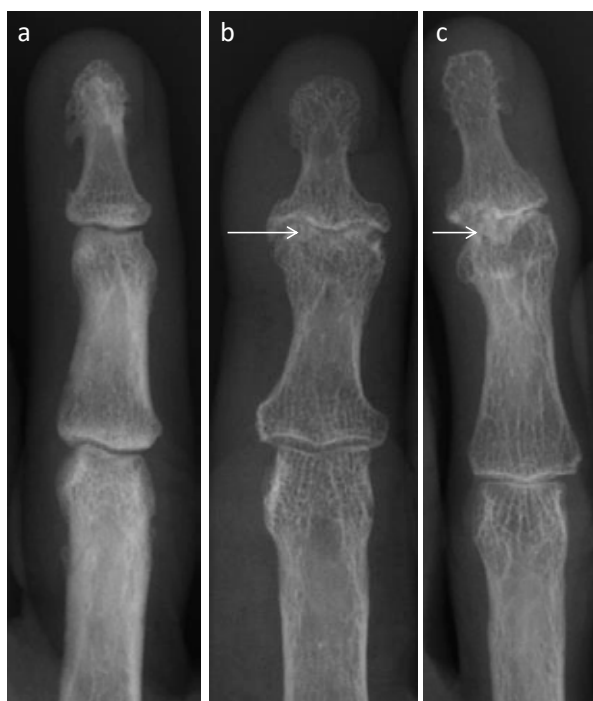
EROZIVNÍ OA RUČNÍCH KLOUBŮ

Erozivní OA ručních kloubů je proti neerozivní formě nemoci častěji provázena zánětlivými epizodami u interfalangeálních kloubů a je charakterizována tvorbou erozivních změn. Nejčastěji jsou postiženy DIP klouby, méně často PIP klouby, může být přítomná synovitida a při zánětlivé iritaci může být kloub lehce načervenalý. Pro rentgenové vyšetření jsou charakteristické centrální eroze (tzv. křídla racka) a kolaps subchondrální kosti, přítomné jsou zpravidla zúžení kloubní štěrbin a subchondrální sklerotizace (viz obr. 4).

Pacienti s erozivní OA udávají větší bolest, mají horší funkční schopnost, omezenou hybnost a větší nespokojenost s estetickými projevy nemoci (16). Zpravidla bývá zasaženo více interfalangeálních kloubů. Na bolesti se účastní větší počet nodozit, které jsou častější u pacientů s erozivní OA (26). Bolest je navíc způsobena edémem kostní dřene a synovitiidou (27). Častěji dochází k progresi nemoci – bylo prokázáno, že čtvrtina jedinců s neerozivní OA progreduje v průběhu 6 let do erozivní formy nemoci (28). Při ultrazvukovém vyšetření bylo zjištěno, že neerozivní klouby jsou u pacientů s erozivní OA více postiženy synoviálním zánětem v porovnání s kloubu u neerozivní OA (29). Ultrazvukové zánětlivé změny jsou během času většinou stabilní, ale liší se zpravidla na úrovni jednotlivých kloubů.

Největší vliv na progresi mají převážně lokální faktory – bolest a zúžení kloubní štěrbin, nikoliv např. hladina CRP (29). Erozivní klouby jsou více zasaženy zánětem než neerozivní, přičemž existuje pozitivní vztah mezi tloušťkou synovie, aktivní synovitiidou a palpačně bolestivými kloubu (28). Nedávno bylo prokázáno, že progresi erozivního poškození kloubů je významně podpořena právě probíhajícím synoviálním zánětem (30).

Termín erozivní OA byl poprvé užit před 50 lety a pro přítomnost zánětlivých epizod bylo toto onemocnění označováno některými autory také jako zánětlivá OA (31). Na



Obr. 4 Rentgenové snímky osteoartrózy (OA) ručních kloubů. Počínající Heberdenovy uzly a zúžení kloubní štěrbiny v proximálním interfalangeálním kloubu (a). Erozivní OA postihující distální interfalangeální klouby s charakteristickým projevem centrální eroze (křídla racka) a kolapsem subchondrální kosti (b, c) (z archivu autora).

podkladě rozsáhlé epidemiologické studie byla pro erozivní OA nedávno prokázána prevalence 2,8 % u jedinců starších 55 let (32). Při přítomnosti symptomatické formy nemoci se erozivní postižení popisuje u 10,2 % nemocných a v rámci specializovaných pracovišť se prevalence erozivní formy nemoci zvyšuje na 25 % u jedinců s OA ručních kloubů (33, 34). Z vlastních zkušeností lze odhadnout, že na vysoce specializovaných (terciárních) pracovištích je mezi symptomatickými pacienty s OA ručních kloubů záchyt jedinců s erozivní formou nemoci až kolem 50 %.

Rizikové faktory pro erozivní OA jsou podobné jako u nodální formy onemocnění, výskyt stoupá s věkem, častěji jsou postiženy ženy, určité riziko přináší také nadváha a je popsán rodinný výskyt onemocnění (33). Genetické riziko pak představuje zejména polymorfismus v genu pro interleukin 1 (IL-1) nebo přítomnost alely HLA-BRBI*07 (34). U pacientů s erozivní OA se v posledních letech poukazuje na zvýšený výskyt metabolického syndromu, zejména dyslipidemie (33). V patogenezi erozivní OA tak lze zvažovat roli aktivovaných imunitních buněk a systémových metabolických faktorů. Neexistuje proto jednotný názor, jestli erozivní OA představuje závažnější variantu nodální OA, nebo odlišnou jednotku (35).

LÉČBA

Doposud stále chybí efektivní terapie OA ručních kloubů, která by dokázala ovlivnit kloubní struktury tak, aby došlo k zastavení rentgenové progresi a ke zlepšení funkčního postižení, včetně významné úlevy od bolesti (36).

Důležitá je kombinace nefarmakologického a farmakologického přístupu. Základem nefarmakologické léčby je cílená edukace, domácí cvičení a aplikace tepla (např. parafin), v některých případech může být účinné noční dlahování DIP kloubů.

Analgetika a nesteroidní antirevmatika (NSA) mají symptomatický účinek. Aplikace intraartikulárního glukokortikoidu do interfalangeálních kloubů je za některých situací vhodná, většinou snižuje otok a tlumí bolest kloubu (37). U OA ručních kloubů není mnoho klinických studií podporujících účinnost pomalu působících symptomatických léků na OA (SYSADOA – *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*), dříve známých jako chondroprotektiva. V léčbě bolesti a funkce u pacientů se symptomatickou OA ručních kloubů byl prokázán účinek jen pro chondroitinsulfát (38). Methotrexát nebo antimalarika, která se užívají k léčbě revmatoidní artritidy, nemají při léčbě OA ručních kloubů zpravidla dostatečný efekt. Zkoušely se dokonce i biologické léky blokující TNF, které také nemají symptomatický účinek, ale v subpopulaci pacientů s erozivní OA a přítomností synovitidy mohou zpomalit strukturální progresi (39, 40).

V některých případech je možností léčba chirurgická, například deza DIP kloubů.

ZÁVĚR

Osteoartróza je velmi časté muskuloskeletální onemocnění, jehož výskyt se bude se stárnutím populace nadále zvyšovat. Projevuje se bolestí, funkčním omezením a zpravidla pozvolnou progresí. Průběh onemocnění je mezi jednotlivými pacienty variabilní a některé podtypy OA ručních kloubů, například erozivní OA nebo rizartróza, mají závažnější průběh a jsou obtížně léčitelné. Bližší porozumění heterogennímu charakteru onemocnění a nové poznatky v patogenezi mohou v budoucnu přispět k účinné léčbě OA ručních kloubů.

Poděkování

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728.

Literatura

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377(9783): 2115–2126.
2. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(1): 10–15.
3. Orlovsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol* 2015; 42(3): 363–371.
4. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 682–687.
5. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 8(1): 22–31.
6. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al.; ESCISIT. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 8–17.
7. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33(11): 1601–1610.
8. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013; 105: 185–199.
9. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271–280.

- 10. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM.** Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38(8): 1134–1141.
- 11. Spector TD, Cicuttini F, Baker J et al.** Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996; 312(7036): 940–943.
- 12. Zhai G, van Meurs JB, Livshits G et al.** Genetic influences on hand osteoarthritis in Finnish women – a replication study of candidate genes. *PLoS One* 2014; 9(5): e97417.
- 13. Michou L.** Genetics of digital osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(4): 347–351.
- 14. Ding H, Solovieva S, Leino-Arjas P.** Determinants of incident and persistent finger joint pain during a five-year follow-up among female dentists and teachers. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(5): 702–710.
- 15. Reyes C, Leyland KM, Peat G et al.** Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(8): 1869–1875.
- 16. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J et al.** Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1282–1284.
- 17. Michon M, Maheu E, Berenbaum F.** Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis: a literature review. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 921–928.
- 18. Haugen IK, Bøyesen P, Slatkowsky-Christensen B et al.** Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 899–904.
- 19. Haugen IK, Slatkowsky Christensen B, Bøyesen P et al.** Increasing synovitis and bone marrow lesions are associated with incident joint tenderness in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 702–708.
- 20. Harris PA, Hart DJ, Dacre JE et al.** The progression of radiological hand osteoarthritis over ten years: a clinical follow-up study. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2(4): 247–252.
- 21. Botha-Scheepers S, Riyazi N, Watt I et al.** Progression of hand osteoarthritis over 2 years: a clinical and radiological follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(8): 1260–1264.
- 22. Damman W, Liu R, Bloem JL et al.** Bone marrow lesions and synovitis on MRI associate with radiographic progression after 2 years in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Jun 20; pii: annrheumdis-2015-209036. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209036 [Epub ahead of print].
- 23. Bijsterbosch J, Visser W, Kroon HM et al.** Thumb base involvement in symptomatic hand osteoarthritis is associated with more pain and functional disability. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 585–587.
- 24. Moriatis Wolf J, Turkiewicz A, Atroshi I, Englund M.** Prevalence of doctor-diagnosed thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: an analysis of Swedish health care. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(6): 961–965.
- 25. Fontana L, Neel S, Claise JM et al.** Osteoarthritis of the thumb carpometacarpal joint in women and occupational risk factors: a case-control study. *J Hand Surg Am* 2007; 32(4): 459–465.
- 26. Kwok WY, Vliet Vlieland TP, Rosendaal FR et al.** Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 334–336.
- 27. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I et al.** Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1784–1788.
- 28. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I et al.** Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1): 68–73.
- 29. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M et al.** In erosive hand osteoarthritis more inflammatory signs on ultrasound are found than in the rest of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 930–934.
- 30. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M et al.** Brief report: association of inflammation with development of erosions in patients with hand osteoarthritis: a prospective ultrasonography study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(2): 392–397.
- 31. Ehrlich GE.** Erosive osteoarthritis: presentation, clinical pearls, and therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(6): 484–488.
- 32. Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR et al.** Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1238–1242.
- 33. Marshall M, Peat G, Nicholls E et al.** Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(11): 1674–1684.
- 34. Ramonda R, Lorenzin M, Modesti V et al.** Serological markers of erosive hand osteoarthritis. *Eur J Intern Med* 2013; 24(1): 11–15.
- 35. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY et al.** Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 136–141.
- 36. Mobasher A.** The future of osteoarthritis therapeutics: emerging biological therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(12): 385.
- 37. Spolidoro Paschoal Nde O, Natour J, Machado FS et al.** Effectiveness of triamcinolone hexacetonide intraarticular injection in interphalangeal joints: a 12-week randomized controlled trial in patients with hand osteoarthritis. *J Rheumatol* 2015; 42(10): 1869–1877.
- 38. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D et al.** Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3383–3391.
- 39. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D.** Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 891–898.
- 40. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E et al.** French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(9): 1697–1705.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Revmatologický ústav
 Revmatologická klinika 1. LF UK
 Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
 Tel.: +420 234 075 232
 e-mail: senolt@revma.cz

Raynaudův fenomén

Michal Tomčík

Revmatologický ústav, Praha
Revmatologická klinika 1. LF UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 310–318

SOUHRN

Raynaudův fenomén (RF) je velmi častým příznakem, se kterým se dá běžně setkat napříč všemi odbornostmi medicíny. Je charakterizován epizodickými barevnými změnami akrálních částí těla (zbělení, zfialovění, zčervenání) trvajících několik minut až hodin, které nejčastěji vyvolává chlad a/nebo stres. Primární RF se vyskytuje samostatně, bez průvodního onemocnění, má většinou benigní průběh a příznivou prognózu. Sekundární RF se vyskytuje u různých onemocnění, jeho průběh a prognóza jsou velmi variabilní, ale většinou nepříznivé v důsledku rozvoje ischemické tkáňové nekrózy a gangrény. Tato práce poskytuje ucelený přehled o RF od historie přes současné poznatky o epidemiologii a pohledy na patogenezi až po doporučené postupy jeho hodnocení a léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

Raynaudův fenomén, primární, sekundární, kapilaroskopie, léčba

SUMMARY

Tomčík M. Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon (RP) is a very common sign which can usually be seen across all medical specialties. It is characterized by episodic color changes of acral parts of the body (pallor, cyanosis, rubor) lasting from a few minutes to hours, which are usually triggered by cold temperature and/or stress. The primary RP occurs alone, without concomitant diseases, is usually benign and has favorable prognosis. Secondary RP occurs in a variety of diseases with a very variable progression and prognosis, mostly unfavorable one due to the development of ischemic tissue necrosis and gangrene. This work provides a comprehensive overview of the history, current knowledge about the epidemiology and pathogenesis and the recommended evaluation and treatment of RP.

KEYWORDS

Raynaud's phenomenon, primary, secondary, capillaroscopy, treatment

ÚVOD

Raynaudův fenomén (RF), dříve také nazývaný Raynaudův syndrom nebo Raynaudova nemoc, je charakterizován epizodickými barevnými změnami aker (zejména prstů horních a dolních končetin a uší s typickou stranovou symetrií, dále nosu a jazyka) vyvolanými nejčastěji chladem a/nebo stresem a trvajících několik minut až hodin.

Pro RF je typický sled 3 (někdy pouze 2) fází barevných změn (viz obr. 1): 1. palor (zbělení) – jenž je nejspecifičtější fází a je dán vazospasmem; 2. cyanóza (zfialovění) – která je způsobena tkáňovou hypoxií až anoxií a spolu se zbělením je provázena pocitem tuposti, necitlivosti a bolestí, 3. rubor (zčervenání) – který je nejméně specifickou fází, je zapříčiněn reperfuční hyperemií a je pacientem pocíťován jako pálení, píchání anebo brnění.

Barevné změny v typické lokalizaci, tj. na prstech rukou nebo nohou, mohou postihovat od jednoho až po všechny prsty, od špičky často až k bazi prstu. Palce bývají obvykle ušetřeny a jejich postižení bývá typické pro sekundární etiologie RF. Většina atak RF odezní během 15–20 minut po opětovném vystavení postiženého akra teplu.

RF klasifikujeme na primární a sekundární. Primární RF se vyskytuje samostatně, bez průvodního onemocnění, má většinou benigní průběh a příznivou prognózu a dle dřívější nomenklatury se pro něj používal název „Raynaudova nemoc“. Sekundární RF se vyskytuje u různých onemocnění, jeho průběh a prognóza jsou velmi variabilní, ale většinou nepříznivější v důsledku rozvoje ischemické tkáňové nekrózy a gangrény vedoucí k amputacím a ztrátě funkce končetiny (viz obr. 2); dle starší nomenklatury byl označován termínem „Raynaudův syndrom“. V současném pohledu na patofyziologii RF sehrává centrální roli zvýšená vazokonstrikce



Obr. 1 Raynaudův fenomén



Obr. 2 Digitální ulcerace a suchá gangréna u pacienta se systémovou sklerodermií



Obr. 3 Jamkovité jizvičky na bříškách prstů u pacienta se systémovou sklerodermií

digitálních arterií a kožních arteriol v důsledku lokálního poškození normální cévní odpovědi (1–4).

DEFINICE, NOMENKLATURA A KRITÉRIA

V roce 1862 popsal francouzský student medicíny Maurice Raynaud ve své diplomové práci 25 pacientů se spontánní symetrickou gangrénou končetin, z nichž někteří udávali v předchorobí záchvaty „mrtvých prstů“ vyvolané chladem nebo emočním stresem. Tyto ataky trvaly od několika minut až po několik hodin a byly charakterizovány až mrtvolným zblednutím, někdy dokonce žluté barvy, v těžších případech následnou změnou v barvu fialovou a zakončeny zčervenáním s návalem horka. Samotný Maurice Raynaud si již uvědomoval, že záchvaty barevných změn aker mohou být manifestací různých patologických stavů a lze je nalézt u heterogenní skupiny onemocnění. Proto se je snažil co nejpřesněji definovat a pro tyto účely navrhl 4 kritéria: a) diskrétní epizody změny barvy vazospastického typu indukované chladem nebo emočním stresem, b) bilaterální postižení, c) normální pulzace při palpaci, d) absence gangrény nebo jen minimální stupeň gangrény kůže (viz obr. 2) (1, 5).

V roce 1888 byla tato diplomová práce přeložena do angličtiny a Sir Jonathan Hutchinson o rok později pojmenoval v ní zmíněný digitální vazospastický fenomén jako „Raynaudovu nemoc“. Sir Hutchinson poté v roce 1901 navrhl termín „Raynaudův fenomén“ místo názvu „Raynaudova nemoc“ vzhledem k možné sekundární etiologii atak vazospasmu. Dále zdůraznil, že RF může vznikat například na podkladě

obstrukce tepenního řečiště nebo naopak existovat bez její přítomnosti (6).

Tato pozorování vedla v roce 1932 dvojici autorů Allena a Browna ke změně nomenklatury, k revizi a modifikaci původních kritérií Maurice Raynauda pro „Raynaudovu nemoc“ a k definici kritérií pro „primární Raynaudův fenomén“: a) vazospastické ataky vyvolané chladem, b) bilaterální postižení končetin, c) absence gangrény nebo pouze postižení kůže konečků prstů, d) anamnéza příznaků po dobu nejméně 2 let bez průkazu jiného základního onemocnění způsobujícího RF. Termín „sekundární Raynaudův fenomén“ byl poté použit pro ataky RF asociované s tkáňovou nekrózou nebo s cévní patologií na podkladě lokální arteriální obstrukce (7).

V průběhu 20. století vedly nové poznatky a vývoj nových diagnostických metod k lepší identifikaci sekundárních příčin RF, což bylo zohledněno LeRoyem a Medsgerem do nových klasifikačních kritérií pro primární a sekundární RF, jež jsou používána dodnes (viz tab. 1). U primárního RF přibyl k typickým charakteristikám z dřívějších kritérií normální nález na kapilaroskopickém vyšetření nehtového valu (viz obr. 4a), negativita antinukleárních protilátek (ANA) a normální hladina zánětlivých parametrů. Autoři dále definovali, že téměř jakákoli abnormalita typická pro nediferencované onemocnění pojiva (UCTD) nebo systémovou sklerodermií (SSc) a jí podobná onemocnění vede ke klasifikaci vazospastických atak jako sekundárního RF (viz tab. 1) (8).

Platnost klasifikačních kritérií LeRoye a Medsgera z roku 1992 byla potvrzena v roce 2014 panelem 12 odborníků v oblasti RF, kteří kombinací zmíněných kritérií navrhli diagnostická kritéria obecně pro RF (kroky 1–3) a dodatečně po jejich splnění i pro primární RF (kroky 4–7) (viz tab. 2) (9).

Jelikož je pocit chladných rukou a nohou (zimomřivost) velmi obvyklým subjektivně vnímaným a udávaným steskem v běžné populaci (udává se až u 50 % žen), je nutné jej odlišit od RF. Vystavení chladu u zdravých jedinců bez RF většinou způsobuje pocit chladu a u některých se mohou objevovat i skvrny na kůži, ale nemělo by docházet k ostře ohraničenému zblednutí nebo zfialování prstů, které vídáme u RF (viz obr. 1). Pro rychlý screening v klinické praxi proto Wigley navrhl 3 základní otázky, které může snadno položit každý lékař svému pacientovi: 1. Jste citlivější na chlad než jiní lidé? 2. Pozorovali jste barevné změny na kůži? 3. Vypadají Vaše prsty bíle nebo modře (fialově) při vystavení chladu? V případě pozitivní odpovědi na všechny tři otázky lze potvrdit

Tab. 1 Klasifikační kritéria pro primární a sekundární RF (dle: LeRoy, Medsger, 1992 [8])

Primární RF	Sekundární RF
vazospastické ataky vyvolané chladem nebo emočním stresem	vazospastické ataky vyvolané chladem nebo emočním stresem
symetrické ataky postihující obě ruce	často asymetrické a bolestivé ataky
absence tkáňové nekrózy nebo gangrény	přítomnost jamkovitých jizviček (viz obr. 3), ulcerací nebo gangrén na prstech (viz obr. 2)
nepřítomnost příznaků nebo známek typických pro sekundární příčinu RF	přítomnost: – abnormalit jicnu, tenkého či tlustého střeva, plic, srdce, ledvin – snížených hodnot glomerulární filtrace, clearance kreatininu
normální nález na kapilaroskopii nehtového valu (viz obr. 4a)	abnormální nález na kapilaroskopii nehtového valu (obr. 4b, c)
normální sedimentace erytrocytů	zvýšená sedimentace erytrocytů
negativní sérologie, zejména negativita antinukleárních protilátek (ANA)	pozitivita antinukleárních protilátek (ANA)

Tab. 2 Diagnostická kritéria pro RF obecně a pro primární RF (dle: *Maverakis et al., 2014 [9]*)

Krok	RF obecně	Primární RF
1	Screeningová otázka: Jsou vaše prsty až nezvykle citlivé na chlad? <i>Pokud ano, přejděte na krok 2.</i>	
2	Zhodnocení barevných změn: Přítomnost bifázických barevných změn (bílá a fialová) v průběhu vazospastických epizod. <i>Pokud ano, přejděte na krok 3.</i>	
3	Výpočet skóre: a) Epizody jsou spouštěny jinými podněty než chladem (např. emoční stres). b) Epizody postihují obě ruce, i když ne ve stejném čase a/nebo asymetricky. c) Epizody jsou provázené necitlivostí a/nebo paresteziemi. d) Pozorované barevné změny jsou často charakterizované jasným ohraničením postižené a nepostižené kůže. e) Fotografie poskytnuté pacientem silně podporují diagnózu RF. f) Epizody se občas objevují na dalších místech těla (např. nos, uši, nohy, bradavky). g) Výskyt trifázických barevných změn v průběhu vazospastických epizod (bílá, fialová, červená). <i>Pokud je splněno ≥ 3 a více kritérií (a–g), potom má pacient RF.</i>	<i>Musejí být splněny kritéria pro RF obecně (kroky 1–3).</i>
4		Normální nález na kapilaroskopii nehtového valu (viz obr. 4a).
5		Absence známek typických pro sekundární etiologii při fyzikálním vyšetření (např. ulcerace, tkáňová nekróza nebo gangréná (viz obr. 2), sklerodaktylie, kalcinóza, kožní fibróza).
6		Nepřítomnost systémového onemocnění pojiva v anamnéze.
7		Negativita anebo nízký titr (např. 1 : 40 nepřímou imunofluorescencí) antinukleárních protilátek (ANA).

diagnózu RF a následně rozhodnout, zdali se jedná o primární nebo sekundární RF podle kritérií uvedených v tab. 1 a 2 (1).

EPIDEMIOLOGIE A ETIOLOGIE

Ve většině studií zkoumajících RF v běžné populaci se udává jeho prevalence v rozmezí 3–5 %. Primární RF představuje 80–90 % všech případů RF a jeho prevalence se ve studiích pohybuje mezi 2 a 21 % u žen a 1 a 12 % u mužů (10). Prevalence primárního RF se v jednotlivých studiích liší zejména s rozdílnými klimatickými podmínkami – od 2,1 % v italské populaci přes 5,9 % v Turecku, 7,2 % v USA, 11,5 % na Novém Zélandu až po 21 % žen a 16 % mužů ve Velké Británii (11–15). Incidence primárního RF byla jen ojediněle zkoumána, ale u téměř 1400 zdravých jedinců z Framinghamské kohorty sledovaných po dobu 7 let byl stanoven výskyt nových případů RF na 2,2 % u žen a 1,5 % u mužů ročně (16). Výsledky jednotlivých studií lze jen těžko generalizovat vzhledem k použití různých klasifikačních nebo diagnostických kritérií či hodnotících dotazníků pro RF.

Pro rozvoj primárního RF bylo popsáno několik rizikových faktorů – řadí se mezi ně věk, pohlaví, environmentální a genetické faktory. První příznaky primárního RF se sice

mohou objevit v jakémkoli věku, ale jsou až 3× častější ve věku do 40 let a jen ve 3 % k nim dochází u lidí starších 60 let. Přítomnost RF v rodinné anamnéze je rovněž častější u lidí se začátkem RF do 40 let než po 40. roku, kdy se také zvyšuje pravděpodobnost sekundární etiologie RF (1, 17). Prevalence primárního RF je až 4× vyšší u žen než u mužů napříč studiemi, což obzvlášť platí pro osoby mladší 40 let. Rozdíly lze dále nalézt v rizikovém profilu u obou pohlaví. U žen bylo popsáno zvýšené riziko spojené s emočním stresem (např. rozchod, rozvod, ovdovění), užíváním alkoholu a nízkým BMI (*body mass index*) a u mužů zvyšovalo riziko rozvoje primárního RF kouření, vibrace a jiné formy vasculární traumatizace a podobně i nízký BMI (18–20). Environmentálním faktorům dosud nebyl věnován dostatek pozornosti, ale některé práce dokládají zvýšenou prevalenci primárního RF v chladnějším podnebí a u lidí pracujících s vibračními nástroji nebo rozpouštědly (21–23). Až 50 % jedinců s primárním RF má v rodinné anamnéze výskyt RF u příbuzných prvního stupně. To platí zejména u žen a při začátku RF v mladším věku. Rovněž byla prokázána vyšší konkordance u monozygotních než u dizygotních dvojčat ženského pohlaví jak pro vnímání chladu, pro RF, tak i pro závažný RF (24–26).

Tab. 3 Přehled nejčastějších příčin a známé prevalence sekundárního RF u některých průvodních onemocnění
(upraveno dle: *Harrisons Internal Medicine a Lukáč V a kol. Systémové choroby spojivového tkaniva*)

Autoimunitní onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> • systémová sklerodermie (SSc; > 95 %) (68, 81) • revmatoidní artritida (RA; 12 %) (82) • Sjögrenův syndrom (SjS; 12–33 %) (83) • systémový <i>lupus erythematoses</i> (SLE; 2–60 %) (84) • dermatomyozitida/polymyozitida (DM/PM; 26 %) (85) • antisyntetázový syndrom (40–100 %) (86) • smíšené onemocnění pojiva (MCTD; 85 %) (87) • nediferencované onemocnění pojiva (UCTD; 46–56 %) (88) • antifosfolipidový syndrom (APS)
Vaskulitidy	<ul style="list-style-type: none"> • granulomatóza s polyangiitidou • eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou • <i>polyarteritis nodosa</i> • mikroskopická polyangiitida • Behçetova choroba • Takyasuova arteritida • Henochova-Schönleinova purpura • <i>trombangiitis obliterans</i> (28 %) (89) • Kawasakiho nemoc • kryoglobulinemická vaskulitida (20–37 %) (90) • obrovskobuněčná arteritida
Hematologická onemocnění vyvolávající poruchu reologických vlastností krve	<ul style="list-style-type: none"> • kryoglobulinemie (20–37 %) (90) • kryofibrinogenemie (17–54 %) (91, 92) • chladové aglutininy • paraproteinemie • <i>polycythaemia vera</i> • syndrom hyperviskozity • Waldenströмова makroglobulinemie • vrozené trombofilní stavy
Kompresivní a obstrukční syndromy	<ul style="list-style-type: none"> • ateroskleróza (2 %) (93) • mikroembolizace • diabetická mikroangiopatie • syndrom horní hrudní apertury • syndrom krčního žebra • syndrom karpálního tunelu (16 %) (94)
Neurologická onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> • reflexní sympatická dystrofie • hemiplegie • syringomyelie • poliomyelitida • diskopatie
Infekční choroby	<ul style="list-style-type: none"> • hepatitida typu B • hepatitida typu C (12–22 %) (95) • HIV/AIDS (17 %) (96) • cytomegalovirus • parvovirus B19
Nemoci z povolání	<ul style="list-style-type: none"> • nemoc z vibrací (10–71 %) (97, 98) • hypothenarový kladivový syndrom (43 %) (99, 100) • vinylchloridová choroba
Jiné nemoci asociované s RF	<ul style="list-style-type: none"> • malignity: feochromocytom, karcinoid, leukemie, lymfomy, solidní tumory • hypothyreóza (24 %) (105) • plicní hypertenze • primární biliární cirhóza (10–29 %) (106) • syndrom POEMS (20 %) (107) • syndrom toxického oleje • poškození chladem, radiací
Léky a drogy	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatina (24 %) (101) • bleomycin (37 %) (102) • betablokátory (15 %) (103) • interferon (14 %) (104) • minocyklin • bromokriptin • sulfasalazin • cyklosporin • methylsergid • ergotamin • klonidin • nikotin • amfetaminy • kokain • cannabis

Prevalence sekundárního RF je variabilní a závisí na typu základního onemocnění – přehled je uveden v *tab. 3*. Nejčastěji se sekundární RF vyskytuje u systémových onemocnění pojiva, jejichž nástup může RF předcházet až o řadu let. Další nemoci se podílejí jen na malém procentu sekundárního RF. Incidence sekundárního RF je neznámá, ale dle jedné studie u 112 pacientů s RF sledovaných po dobu 5 let byl popsán roční výskyt nového konkomitantního onemocnění, které potvrzuje sekundární etiologii RF, 1,4 % (27, 28).

Pravý primární RF může vymizet až u 64 % žen i mužů v průběhu let (16). Naopak dvě práce na velkém počtu pacientů (celkem 3600) s původně diagnostikovaným primárním RF, kteří byli prospektivně sledováni po dobu 4–5 let, prokázaly na konci doby hodnocení definitivní stanovení diagnózy systémového onemocnění pojiva až ve 14–37 %, z čehož 93 % mělo systémovou sklerodermii (29, 30). Roční incidence progresse původně diagnostikovaného primárního RF do systémové sklerodermie nebo jiného základního onemocnění byla stanovena na 1–3 % (31, 32).

Mezi prokázané faktory, jež zvyšují riziko vývoje RF do autoimunitního onemocnění, patří: 1. nástup RF po 40. roku života, 2. krátká anamnéza RF, 3. zhoršující se ataky RF, 4. pozitivita ANA > 1 : 320, 5. zvýšená sedimentace erytrocytů, 6. abnormální nález na kapilaroskopii nehtového valu (viz *obr. 4b, c*) (29–31).

Naopak nejvyšší negativní prediktivní hodnota pro zmiňovanou progresi RF v autoimunitní onemocnění byla nalezena pro: 1. normální nález na kapilaroskopii (viz *obr. 4a*), 2. negativitu ANA, 3. absenci difuzního otoku prstů, teleangiektázií a sklerodaktylie (29, 32).

V průběhu čtyřletého sledování téměř 600 jedinců s primárním RF došlo k rozvoji a definitivnímu stanovení diagnózy systémové sklerodermie (SSc) u: 1. 1,8 % pacientů s normálním kapilaroskopickým nálezem a bez pozitivitu protilátky specifické pro SSc, 2. 25,8 % pacientů s abnormálním kapilaroskopickým nálezem, 3. 35,4 % pacientů s pozitivitou protilátky specifické pro SSc, 4. 79,5 % pacientů s abnormálním kapilaroskopickým nálezem a pozitivitou protilátky specifické pro SSc (29). Italští autoři popsali, že až u 16 % pacientů s primárním RF došlo v průběhu 5 let k rozvoji abnormálního nálezu na kapilaroskopii (viz *obr. 4b, c*) (33).

PATOFYZIOLOGIE

V patofyziologii RF se uplatňuje několik procesů. U zdravých jedinců vystavených chladu se jejich tělo snaží udržet normální teplotu jádra zabráněním tepelných ztrát, a to

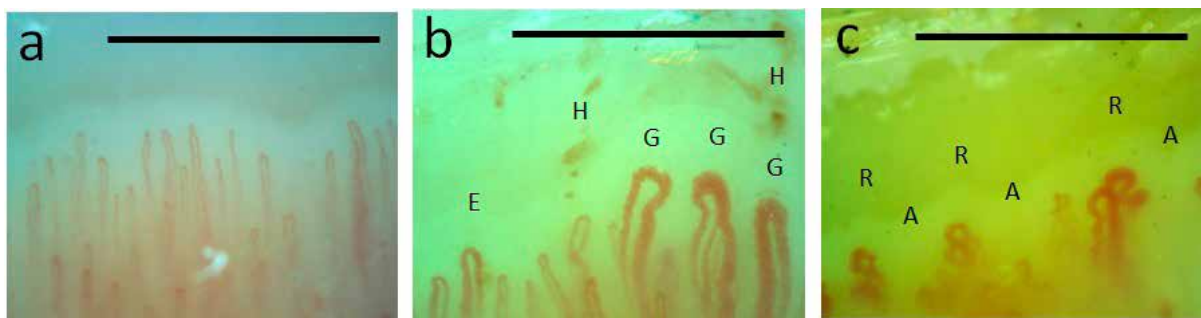
pomocí snížení průtoku krve kůží (vazokonstrikcí) a zvýšenou produkcí tepla (např. třesem). Chladem indukovaná vazokonstrikce u zdravých jedinců bez RF se odehrává selektivně v arteriovenózních anastomózách (AVA – spojení mezi arterioly a venulami, která obchází nutriční kapiláry kůže), zatímco nutriční kapilární oběh kůže zůstává průchodný a neomezen a vazokonstrikce je dále amplifikována zvýšenou aktivitou sympatiku indukovanou chladem.

Cévní řečiště u žen je obzvláště senzitivní na tepelné podněty (chlad a teplo), což je pravděpodobně dáno vlivem estrogenů na cévní stěnu (34–38). Na rozdíl od zdravé populace lze u jedinců s RF už za termoneutrálních podmínek detekovat nižší krevní průtok digitálními arteriemi; ten se ještě dramaticky snižuje při vystavení chladu (36, 39, 40). Vazokonstrikce indukovaná chladem není u RF omezena jen na AVA, ale postihuje i nutriční kapiláry. I když je reflexní zvýšení aktivity sympatiku indukované chladem u obou typů RF podobné, výsledná vazokonstrikce a amplifikace odpovědi na aktivaci sympatiku je u RF výraznější, což může být zprostředkováno zvýšenou aktivitou α 2-adrenergních receptorů v hladkých svalech cévní stěny u RF a dysbalancí vazoaktivních mediátorů (např. sníženou tvorbou vazodilatačně působícího prostacyklinu PGI₂ a naopak zvýšenou tvorbou vazokonstrikčně působících mediátorů endotelinu 1, serotoninu či tromboxanu A₂) (40–44). U sekundárního RF se k výše popsaným změnám přidávají dysfunkce endotelové průtokem zprostředkované dilatace a zejména progresivní strukturální změny nutričních kapilár (tvar, velikost, počet a uspořádání), které lze detekovat kapilaroskopií nehtového valu (viz *obr. 4b, c*), a dále systémová vaskulopatie (45, 46).

Významná role u RF je také připisována změně hemoreologických parametrů krve, která může být podmíněna zvýšenou agregabilitou erytrocytů a trombocytů nebo zvýšenou viskozitou plazmy na vrub vyšší hladiny kryoglobulinů, imunoglobulinů, imunokomplexů a fibrinogenu (47, 48).

VYŠETŘOVACÍ METODY

Diagnóza RF se opírá zejména o anamnézu charakteristických barevných změn na prstech rukou (viz *podrobněji výše v oddílu Definice, nomenklatura a kritéria*). Jelikož je vazokonstrikce indukovaná chladem důležitou komponentou fyziologické termoregulace, většina běžné populace se ve svém životě setká s RF v menším nebo větším rozsahu. Stanovení diagnózy jen na základě pacientova sdělení a pozorování však s sebou nese riziko nesprávné diagnózy nebo nedostatečné kontroly v průběhu onemocnění, jakým je např. systémová



Obr. 4 Kapilaroskopie nehtových valů: a) normální nález; b, c) patologický nález charakteristický pro SSc
Pozn.: E = ektázie; G = gigant/megakapilára; H = mikrohemoragie; A = avaskulární zóna; R = ramifikace (známka neoangiogeneze); horizontální linie odpovídá 1 mm. wyorská kritéria.

sklerodermie (SSc). Proto bylo vynaloženo velké úsilí k vytvoření vhodných objektivních metod ke zhodnocení a diagnóze RF. I přes velké pokroky a množící se publikace však dosud stále neexistuje optimální objektivní metoda ke zhodnocení digitální mikrovaskulární perfuze, která by byla panelem odborníků doporučena pro použití v klinických zkouškách u pacientů s RF (49, 50).

U všech metod objektivně hodnotících vaskulární strukturu či funkci by měl být dodržen standardizovaný postup – pacienti by se měli vyvarovat vazomotorických mediátorů, mezi které patří z běžného života např. alkohol, intenzivnější cvičení, kofein a nikotin, a to aspoň po dobu 4 hodin před vyšetřením. To by mělo probíhat za standardizovaných podmínek v místnostech se stálou teplotou 23 °C po minimálně 20 minut trvající aklimatizaci pacienta. Pro účely průřezových anebo longitudinálních studií by pak měly být rovněž zhodnoceny možné vlivy věku, pohlaví, cirkadiánní a sezónní vlivy a vliv ženských hormonálních změn (49, 50).

Mezi nejčastěji používané provokační testy patří chladové stresové testy, které byly vyvinuty ke zhodnocení vazokonstrikce indukované zvýšenou aktivitou sympatiku při vystavení chladu. Používají se častěji lokální testy, kdy se ruce v rukavicích ponořují do vody o definované teplotě 15–20 °C, a méně často pak celotělové testy (51, 52).

V poslední době jsme svědky výrazného nárůstu počtu studií s různými neinvazivními zobrazovacími technikami, které lze použít k hodnocení struktury a/nebo funkce (mikro) vaskulatury – z těch nejčastěji publikovaných se jedná zejména o infračervenou termografii (IRT), techniky používající laser doppler (LDI – laser doppler imaging; LDF – laser doppler flowmetry; LSCI – laser speckle contrast imaging), dopplerovský ultrazvuk a pletysmografii. Zmíněné techniky dokáží rozlišit primární a sekundární RF, ozřejmit jejich patofyziologii a sledovat odpověď na léčbu, ale nedostatek konsenzu ve standardizaci jejich protokolů a jejich náročnost na finanční náklady a obsluhu dosud brání jejich srovnání, validizaci a reprodukovatelnosti v běžné klinické praxi. Proto bývají většinou vyhrazeny pro výzkumné účely (49, 50, 53–57).

Při klinickém podezření na onemocnění velkých tepen jako možné příčiny sekundárního RF je doporučeno vyšetření cév jednou z výše popsaných neinvazivních metod a v případě patologického nálezu její ověření pomocí jedné ze zobrazovacích metod – např. digitální subtrakční angiografie (DSA), MRI angiografie (MRA) nebo CT angiografie (CTA). Jednotlivé metody mají své výhody a nevýhody, jako jsou např. přesnější zhodnocení lumen či stěny cév, invazivita, časová náročnost či možnost současného provedení endovaskulární intervence (58–60).

Významné postavení mezi neinvazivními metodami hodnotícími morfologii mikrovaskulatury má kapilaroskopie nehtových valů, která rovněž dokáže odlišit primární RF od sekundárního. Lze k ní použít přístroje s malým zvětšením (20–100× – stereomikroskop, dermatoskop, oftalmoskop) pro přehledné zhodnocení celého nehtového valu nebo s větším (200–400× – videokapilaroskop) pro detailní zhodnocení jednotlivých kapilár (viz obr. 4). Pomocí kapilaroskopie lze snadno odlišit normální strukturu kapilár (pravidelné uspořádání tenkých kapilár) (viz obr. 4a) či mírné nespecifické abnormality normy (např. vinutost a křížení kapilár a drobná rozšíření) typické pro zdravé jedince bez RF a primární RF od patologických morfologických změn (např. tvorba megakapilár, přítomnost mikrohemoragií, avaskulárních zón a známek neoangiogeneze), specifických pro SSc a další systémová

onemocnění pojiva (např. UCTD, MCTD, dermatomyozitidu) dokládajících sekundární etiologii RF (viz obr. 4b, c). Časová (10 minut) a finanční nenáročnost, standardizace, validita a reprodukovatelnost kapilaroskopického vyšetření v běžné klinické praxi vedla nedávno k začlenění této metody do nových klasifikačních kritérií pro SSc a diagnostických kritérií pro velmi časnou diagnózu SSc (45, 61, 62). Při pátrání po sekundární etiologii RF (viz tab. 3) je nutné se řídit klinickými příznaky a doplnit další potřebná vyšetření, mezi kterými by však nemělo chybět vyšetření sedimentace erytrocytů, krevního obrazu, antinukleárních protilátek, rentgenový snímek hrudníku a krční páteře.

LÉČBA

Řada jedinců s primárním RF ani nevyhledá lékařskou pomoc a většina z nich nevyžaduje žádnou léčbu. V případě stanovení diagnózy primárního RF je zásadní ujistit pacienta, že nebyly nalezeny známky možné sekundární etiologie, a poučit jej, že primární RF má příznivou prognózu a nevede k závažným zdravotním komplikacím. Cílem terapie je minimalizace symptomů, k čemuž jsou k dispozici režimová opatření a farmakologická léčba.

Z režimových opatření má zcela zásadní význam minimalizace expozice vlivům, které vyvolávají nebo zhoršují RF (většinou chlad a stres), a snaha redukovat jeho frekvenci, intenzitu a trvání na minimum. Je zcela zásadní upozornit pacienta, aby si před chladem chránil jak periferii (teplé rukavice, ponožky, elektrické vyhřívání do rukavic/bot, gelové ohřívače, čepice atd.), tak jádro těla. Dále je nutné zdůraznit, aby zanechal kouření (škodí i pasivní), a vyhýbal se lékům s vazokonstrikčním účinkem, pokud je to možné. V současné době neexistují důkazy z kvalitních klinických hodnocení, které by podporovaly účinnost behaviorální terapie nebo výživových doplňků či různých prostředků alternativní medicíny na snížení frekvence a intenzity atak RF (1, 2, 63).

V případě nedostatečného efektu režimových opatření by mělo být zváženo nasazení dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů (BKK: nifedipin, amlodipin, nikardipin, felodipin) jako léku první volby, ideálně s prodlouženým uvolňováním, zahájeným v nízké dávce, s postupným navýšením dávky dle tolerance (63). Dle recentní cochraneovské analýzy 7 randomizovaných studií (4 s nifedipinem a 3 s nikardipinem) u téměř 300 pacientů vedly BKK k redukci atak RF o 1,72 týdně oproti placebo (95 % CI 0,60–2,84) (64). Pro jiná farmaka existuje ještě méně důkazů než pro BKK, ale v případě intolerance nebo nedostatečného efektu BKK lze dále zkoušet blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB: losartan), selektivní α_1 -sympatolytika (prazosin), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI: fluoxetin) (65, 66). Výjimečně bývají u závažnějšího primárního RF používány inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE-5i: např. sildenafil) a intra-venózní analoga prostacyklinu (PGI₂: iloprost, epoprostenol; PGE1: alprostadil) (65, 67).

Pro sekundární RF platí stejná režimová opatření, jejichž dodržování a edukace je však zcela zásadní vzhledem k nepříznivější prognóze a vyššímu riziku rozvoje tkáňové nekrózy. Farmakoterapeutické principy uvedené u primárního RF lze aplikovat i u sekundárního RF, avšak s určitými rozdíly. Dle výsledků studií a klinické praxe se dá obecně říct, že farmakoterapie je méně účinná obvykle u závažnějších atak sekundárního RF. Proto je u sekundárního RF často nutná

kombinace dvou preparátů – nejčastěji BKK a ARB anebo BKK a PDE-5i (63, 67, 68).

Antiagregační a antitrombotické strategie sice nemají dostatečnou podporu v klinických studiích u sekundárního RF, ale vzhledem k přítomnosti endotelové dysfunkce, vaskulopatie a rizika mikrotrombotizace u některých systémových onemocnění pojiva (SSc, SLE, APS, UCTD, MCTD) se někdy v běžné praxi používá kyselina acetylsalicylová, klopidogrel a hydroxychlorochin (69, 70). Data z jedné klinické studie podporují používání atorvastatinu u RF asociovaného se SSc, avšak výsledky z klinické praxe nejsou tak přesvědčivé a bude zapotřebí dalších studií k potvrzení jeho indikace u sekundárního RF mimo pacienty se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (71). Neselektivní antagonist endotelinových receptorů bosentan je sice používán v prevenci digitálních ulcerací u pacientů se SSc, avšak nevedl k redukci frekvence, trvání či intenzity RF (72).

Pro nejzávažnější případy sekundárního RF (zejména asociovaného se SSc) s hrozcí závažnou ischemií, nekrózou a gangrénou jsou vyhrazena intravenózně podávaná analoga prostacyklinu (PGI₂, PGE₁), dále perkutánní techniky blokady sympatiku bupivakainem, digitální sympatektomie (adventektomie), radiální či ulnární adventektomie nebo thorakoskopická hrudní sympatektomie (častokrát s rekurencí: 16 % u periferních a až 100 % u centrálních sympatektomií) (73–78). V případě gangrén je indikovaná amputace článků nebo celých prstů. V zahraničí se rovněž používá poněkud bolestivá lokální aplikace botulotoxinu do okolí digitálních arterií nebo autologní transplantace tukové tkáně do postižených oblastí – pro tyto metody však existuje jen minimum literárních důkazů účinnosti (79, 80).

ZÁVĚR

Raynaudův fenomén je velmi častým příznakem, se kterým se dá běžně setkat napříč všemi odbornostmi medicíny. Od jeho prvního popisu Mauricem Raynaudem v 19. století bylo navrženo několik změn nomenklatury, definicí a kritérií, jež zohledňují nové poznatky a mají za cíl usnadnit lékařům jeho poznání a vyloučení sekundární etiologie, která je většinou spojena s horší prognózou. I v dnešní době představuje klinické zhodnocení anamnézy a fyzikálního vyšetření zlatý standard pro stanovení diagnózy RF. V posledních třech dekáдах vyvinuli odborníci na RF velké úsilí směřující k upřesnění jeho klasifikace, odhalení specifických molekulárních patologických mechanismů, které jsou podkladem dysregulace vazomotorické odpovědi, a k identifikaci účinnějších způsobů léčby. Nové poznatky snad brzo zaplní mezery v porozumění mechanismům RF a poskytnou nové možnosti pro úlevu a pomoc pacientům s těmito zdánlivě neškodnými epizodickými barevnými změnami akrálních částí těla.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantu AZV16-33542A a MZ ČR – Institucionální podpora, Konceptní rozvoj výzkumné organizace č. MZO 023728. Fotografie byly pořízeny paní Alenou Swientekovou a laskavě poskytnuty ze sbírky doc. MUDr. Radíma Bečváře, CSc., v Revmatologickém ústavu v Praze.

Seznam použitých zkratk

AIDS syndrom získaného selhání imunity
ANA antinukleární protilátky

APS antifosfolipidový syndrom
ARB blokátory receptorů pro angiotenzin II
AVA arteriovenózní anastomózy
BMI body mass index
BKK blokátory kalciových kanálů
CT výpočetní tomografie
CTA CT angiografie
DM dermatomyozitida
DSA digitální subtrakční angiografie
HIV virus lidské imunodeficiency
IRT infračervená termografie
LDF laser doppler flowmetry
LDI laser doppler imaging
LSCI laser speckle contrast imaging
MCTD smíšené onemocnění pojiva
MRI magnetická rezonance
MRA MRI angiografie
PDE-5i inhibitory fosfodiesterázy-5
PGE1 prostaglandin E1
PGI2 prostaglandin I2
PM polymyozitida
POEMS polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny (syndrom)
RA revmatoidní artritida
RF Raynaudův fenomén
SJS Sjögrenův syndrom
SLE systémový lupus erythematosus
SSc systémová sklerodermie
SSRI inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
UCTD nediferencované onemocnění pojiva

Literatura

1. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 1001–1008.
2. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30(1): 112–132.
3. Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(3): 146–158.
4. Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41(3): 419–438.
5. Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrene symétrique des extrémités. Thesis. L. Leclerc, Libraire-Editeur, Paris, 1862.
6. Hutchinson J. Raynaud's phenomena. *Med Press Circ* 1901; 123: 402–405.
7. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183: 187–200.
8. LeRoy EC, Medsger TA jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5): 485–488.
9. Mavarakis E, Patel F, Kronenberg DG et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 60–65.
10. Riera G, Vilardell M, Vaque J et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20(1): 66–69.
11. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol* 2006; 25(4): 506–510.
12. Onbasi K, Sahin I, Onbasi O et al. Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population. *Clin Rheumatol* 2005; 24(4): 365–369.
13. Brand FN, Larson MG, Kannel WB et al. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 1997; 2(4): 296–301.
14. Purdie G, Harrison A, Purdie D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in the adult New Zealand population. *N Z Med J* 2009; 122(1306): 55–62.
15. Silman A, Holligan S, Brennan P et al. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ* 1990; 301(6752): 590–592.

- 16. Suter LG, Murabito JM, Felson DT et al.** The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1259–1263.
- 17. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P et al.** Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45(8): 677–686.
- 18. Fraenkel L.** Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(2): 123–128.
- 19. Keil JE, Maricq HR, Weinrich MC et al.** Demographic, social and clinical correlates of Raynaud's phenomenon. *Int J Epidemiol* 1991; 20(1): 221–224.
- 20. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE et al.** Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2): 306–310.
- 21. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC et al.** Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24(5): 879–889.
- 22. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC et al.** Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993; 20(1): 70–76.
- 23. Purdie GL, Purdie DJ, Harrison AA.** Raynaud's phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J Rheumatol* 2011; 38(9): 1940–1946.
- 24. Freedman RR, Mayes MD.** Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39(7): 1189–1191.
- 25. Smyth AE, Hughes AE, Bruce IN et al.** A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(11): 1094–1098.
- 26. Cherkas LF, Williams FM, Carter L et al.** Heritability of Raynaud's phenomenon and vascular responsiveness to cold: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3): 524–528.
- 27. Pope JE.** Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
- 28. Hirschl M, Kundi M.** Initial prevalence and incidence of secondary Raynaud's phenomenon in patients with Raynaud's symptomatology. *J Rheumatol* 1996; 23(2): 302–309.
- 29. Nagy Z, Czirjak L.** Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997; 16(5): 454–460.
- 30. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al.** Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6): 754–763.
- 31. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.** The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis – a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(8): 1013–1019.
- 32. Lin DF, Yan SM, Zhao Y et al.** Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjogren's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(22): 3252–3257.
- 33. Gronhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E et al.** Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19(10): 1187–1194.
- 34. Mustafa KN, Dahbour SS.** Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996–2009. *Clin Rheumatol* 2010; 29(12): 1381–1385.
- 35. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK.** Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011; 37(1): 100–109.
- 36. Grader-Beck T, Wigley FM.** Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(3): 465–481, vi.
- 37. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico P et al.** Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Rheumatol* 2005; 24(2): 145–151.
- 38. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.** The association of Raynaud syndrome with thromboangiitis obliterans – a meta-analysis. *Angiology* 2012; 63(4): 315–319.
- 39. Monti G, Galli M, Invernizzi F et al.** Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM* 1995; 88(2): 115–126.
- 40. Soyfoo MS, Goubella A, Cogan E et al.** Clinical significance of Cryofibrinogenemia: possible pathophysiological link with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2012; 39(1): 119–124.
- 41. Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P et al.** Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med* 2009; 122(12): 1128–1135.
- 42. Knapik-Kordecka M, Wysokinski WE.** Clinical spectrum of Raynaud's phenomenon in patients referred to vascular clinic. *Cardiovasc Surg* 2000; 8(6): 457–462.
- 43. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.** The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012; 32(3): 569–574.
- 44. Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ et al.** Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13(48): 6518–6528.
- 45. Rogaueaux O, Fassin D, Gentilini M.** [Prevalence of rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus infection]. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144(7): 443–448.
- 46. Bovenzi M.** A follow up study of vascular disorders in vibration-exposed forestry workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81(4): 401–408.
- 47. Letz R, Cherniack MG, Gerr F et al.** A cross sectional epidemiological survey of shipyard workers exposed to hand-arm vibration. *Br J Ind Med* 1992; 49(1): 53–62.
- 48. Cooke RA.** Hypothenar hammer syndrome: a discrete syndrome to be distinguished from hand-arm vibration syndrome. *Occup Med (Lond)* 2003; 53(5): 320–324.
- 49. Marie I, Herve F, Primard E et al.** Long-term follow-up of hypothenar hammer syndrome: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(6): 334–343.
- 50. Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P.** The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy – a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23(7): 594–598.
- 51. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K et al.** Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981; 95(3): 288–292.
- 52. Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P.** The association of Raynaud syndrome with beta-blockers: a meta-analysis. *Angiology* 2012; 63(7): 535–540.
- 53. Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P.** Association of Raynaud's syndrome with interferons. A meta-analysis. *Int Angiol* 2012; 31(5): 408–413.
- 54. Nielsen SL, Parving HH, Hansen JE.** Myxoedema and Raynaud's phenomenon. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101(1): 32–34.
- 55. Shen M, Zhang F, Zhang X.** Pulmonary hypertension in primary biliary cirrhosis: a prospective study in 178 patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(2): 219–223.
- 56. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A et al.** Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol* 2013; 52(11): 1349–1356.
- 57. Koenig M, Joyal F, Fritzier MJ et al.** Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3902–3912.
- 58. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ et al.** Late appearance and exacerbation of primary Raynaud's phenomenon attacks can predict future development of connective tissue disease: a retrospective chart review of 3,035 patients. *Rheumatol Int* 2013; 33(4): 921–926.
- 59. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M et al.** Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6): 1974–1981.
- 60. Spencer-Green G.** Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158(6): 595–600.
- 61. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A.** Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2102–2103; author reply 2103–2104.
- 62. Bartelink ML, De Wit A, Wollersheim H et al.** Skin vascular reactivity in healthy subjects: influence of hormonal status. *J Appl Physiol (1985)* 1993; 74(2): 727–732.
- 63. Bergersen TK, Eriksen M, Walloe L.** Local constriction of arteriovenous anastomoses in the cooled finger. *Am J Physiol* 1997; 273(3 Pt 2): R880–R886.
- 64. Bollinger A, Schlumpf M.** Finger blood flow in healthy subjects of different age and sex and in patients with primary Raynaud's disease. *Acta Chir Scand Suppl.* 1976; 465: 42–47.

- 65. Braverman IM.** The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2000; 5(1): 3–9.
- 66. Cankar K, FINDERLE Z, STRUCL M.** The role of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in gender differences in cutaneous LD flux response to local cooling. *Microvasc Res* 2004; 68(2): 126–131.
- 67. Carter SA, Dean E, Kroeger EA.** Apparent finger systolic pressures during cooling in patients with Raynaud's syndrome. *Circulation* 1988; 77(5): 988–996.
- 68. Coffman JD, Cohen AS.** Total and capillary fingertip blood flow in Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1971; 285(5): 259–263.
- 69. Coffman JD.** Pathogenesis and treatment of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(Suppl. 1): 45–51.
- 70. Cooke JP, Creager SJ, Scales KM et al.** Role of digital artery adrenoceptors in Raynaud's disease. *Vasc Med* 1997; 2(1): 1–7.
- 71. Dorffler-Melly J, Luscher TF, Wenk M et al.** Endothelin-1 and cold provocation in health, primary Raynaud's phenomenon, and progressive systemic sclerosis. *Microvasc Res* 1996; 52(2): 193–197.
- 72. Fagius J, Blumberg H.** Sympathetic outflow to the hand in patients with Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1985; 19(5): 249–253.
- 73. Cutolo M, Sulli A, Smith V.** Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(10): 578–587.
- 74. Cutolo M, Ferrone C, Pizzorni C et al.** Peripheral blood perfusion correlates with microvascular abnormalities in systemic sclerosis: a laser-Doppler and nailfold videocapillaroscopy study. *J Rheumatol* 2010; 37(6): 1174–1180.
- 75. Goodfield MJ, Orchard MA, Rowell NR.** Whole blood platelet aggregation and coagulation factors in patients with systemic sclerosis. *Br J Haematol* 1993; 84(4): 675–680.
- 76. Herrick AL.** Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5): 587–596.
- 77. Brennan P, Silman A, Black C et al.** Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1993; 32(5): 357–361.
- 78. Linnemann B, Erbe M.** Raynauds phenomenon – assessment and differential diagnoses. *Vasa* 2015; 44(3): 166–177.
- 79. Bartelink ML, Wollersheim H, Leesmans E et al.** A standardized finger cooling test for Raynaud's phenomenon: diagnostic value and sex differences. *Eur Heart J* 1993; 14(5): 614–622.
- 80. Lau CS, Khan F, Brown R et al.** Digital blood flow response to body warming, cooling, and rewarming in patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1995; 46(1): 1–10.
- 81. Ring EF.** Quantitative thermal imaging. *Clin Phys Physiol Meas* 1990; 11 Suppl A: 87–95.
- 82. Briers JD.** Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas* 2001; 22(4): R35–66.
- 83. Seifalian AM, Stansby G, Jackson A et al.** Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8(1): 65–69.
- 84. Toprak U, Hayretci M, Erhuner Z et al.** Dynamic Doppler evaluation of the hand arteries to distinguish between primary and secondary raynaud phenomenon. *Am J Roentgenol* 2011; 197(1): W175–180.
- 85. Hahn M, Hahn C, Junger M et al.** Local cold exposure test with a new arterial photoplethysmographic sensor in healthy controls and patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res* 1999; 57(2): 187–198.
- 86. Kim YH, Ng SW, Seo HS et al.** Classification of Raynaud's disease based on angiographic features. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(11): 1503–1511.
- 87. Allanore Y, Seror R, Chevrot A et al.** Hand vascular involvement assessed by magnetic resonance angiography in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8): 2747–2754.
- 88. Jens S, Koelmay MJ, Reekers JA et al.** Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23(11): 3104–3114.
- 89. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al.** 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1747–1755.
- 90. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M.** From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis – The VEDOSS approach. *Curr Rheumatol Rev* 2013; 9(4): 245–248.
- 91. Herrick AL.** The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(8): 469–479.
- 92. Ennis H, Hughes M, Anderson ME et al.** Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD002069.
- 93. Pope J.** Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid* 2013; 2013: 1119.
- 94. Stewart M, Morling JR.** Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(7): CD006687.
- 95. Roustit M, Hellmann M, Cracowski C et al.** Sildenafil increases digital skin blood flow during all phases of local cooling in primary Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(5): 813–819.
- 96. Pauling JD, O'Donnell VB, McHugh NJ.** The contribution of platelets to the pathogenesis of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Platelets* 2013; 24(7): 503–515.
- 97. Cairoli E, Rebella M, Danese N et al.** Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* 2012; 21(11): 1178–1182.
- 98. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M.** Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35(9): 1801–1808.
- 99. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I et al.** Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(3): 583–587.
- 100. Belch JJ, Newman P, Drury JK et al.** Intermittent epoprostenol (prostanoclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. *Lancet* 1983; 1(8320): 313–315.
- 101. Pope J, Fenlon D, Thompson A et al.** Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000953.
- 102. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G et al.** Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47(5): 137–143.
- 103. Hashem M, Lewis R.** Successful long-term treatment of a patient with long-standing Raynaud's disease by an extradural bupivacaine block. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35(4): 618–619.
- 104. Claes G, Drott C, Gothberg G.** Thoracoscopic sympathectomy for arterial insufficiency. *Eur J Surg Suppl* 1994(572): 63–64.
- 105. Kotsis SV, Chung KC.** A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol* 2003; 30(8): 1788–1792.
- 106. Bank J, Fuller SM, Henry GI et al.** Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(5): 1109–1118.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.
 Revmatologický ústav
 Revmatologická klinika 1. LF UK
 Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
 Tel.: 234 075 101, 605 808 126
 e-mail: tomcik@revma.cz

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie asociovaná s léčbou statiny

Jiří Vencovský

Revmatologický ústav, Praha
Revmatologická klinika 1. LF UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 319–323

SOUHRN

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IZNM) patří mezi zánětlivé získané myopatie a jedna její forma je asociovaná s přítomností anti-HMGCR autoprotilátek a častou předchozí léčbou statiny. Jedná se o indukovanou autoimunitní onemocnění, které se vyskytuje velmi vzácně; incidence se odhaduje na 2–3 případy na 100 000 léčených statiny. Frekvence onemocnění pravděpodobně stoupá. Nemoc je charakterizována významnou svalovou slabostí, která je někdy až imobilizující, a vysokými sérovými hladinami kreatinkinázy. HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza) je farmakologickým cílem statinů a fakt, že nemocní s IZNM vyvinou protilátky proti tomuto enzymu, naznačuje možnou účast statinů v indukci antigenicity. Histopatologicky je převládajícím nálezem větší množství nekrotických svalových vláken, většinou bez doprovodného lymfocytového zánětlivého infiltrátu. Téměř všichni nemocní vyžadují dlouhodobou léčbu glukokortikoidy a imunosupresivy. U rezistentních případů může být jediným efektivním nástrojem ke zvládnutí nemoci použití intravenózních imunoglobulinů.

KLÍČOVÁ SLOVA

zánětlivá myopatie, nekróza svalu, statiny, HMGCR

SUMMARY

Vencovský J. Immune mediated necrotizing myopathy associated with statin treatment

Immune mediated necrotizing myopathy (IMNM) is an acquired inflammatory myopathy. One form of the disease is associated with serum anti-HMGCR autoantibodies and significant proportion of patients has a history of statin treatment. The disease is rare with the incidence estimated around 2–3 cases/100 000 statin treated individuals. In contrast to direct statin toxicity, anti-HMGCR associated IMNM is an induced autoimmune disease.

Patients suffer particularly from severe muscle weakness, which may be occasionally totally immobilizing. Very high serum creatine kinase levels are usually detected. HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase) is a pharmacological target of statins and the fact that patients develop autoantibodies against the enzyme suggests a possible effect of statins in induction of HMGCR antigenicity. Muscle histopathology shows predominant muscle fibre necrosis usually without concomitant lymphocytic infiltrates.

Most of the patients require long-term treatment with glucocorticoids or immunosuppressive drugs. In resistant cases use of intravenous immunoglobulins may be necessary as the only effective approach to improve the disease.

KEYWORDS

inflammatory myopathy, muscle necrosis, statins, HMGCR

ÚVOD

Idiopatické zánětlivé myopatie tvoří heterogenní skupinu vzácnějších získaných zánětlivých a imunitně zprostředkovaných onemocnění příčně pruhované svalové tkáně (1) (viz tab. 1). Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IZNM), někdy nazývaná také nekrotizující autoimunitní myopatie (NAM), je poměrně nově rozeznávané onemocnění, které se mezi tyto choroby řadí. Nemoc je definována především histopatologickým obrazem, jímž se odlišuje od ostatních IZM (2) (viz tab. 2). Dominantním nálezem je nekróza svalových vláken, většinou bez doprovodného lymfocytového zánětlivého infiltrátu, který je jinak pro zánětlivé myopatie velmi typický, i když se mezi jednotlivými formami liší z hlediska umístění či složení.

Již po nějakou dobu známe nekrotizující myopatii asociovanou s přítomností anti-SRP (*signal recognition particle*) autoprotilátek, což je onemocnění závažné, někdy vedoucí

až k obrazu rhabdomyolýzy, probíhající chronicky a špatně odpovídající na léčbu. V posledních několika letech jsme však svědky výskytu onemocnění, které je klinicky této formě nekrotizující myopatie podobné, ale má odlišnou autoprotilátkovou asociaci a významné procento nemocných, kteří užívali v předchorobí statiny. Současné rozdělení nekrotizujících myopatií uvádí tab. 3, přičemž z hlediska frekvence převažují první dvě formy. Obraz nekrotizující myopatie se může vzácně objevit i u jiných nezánětlivých onemocnění, především u toxických myopatií vyvolaných léčivou nebo užíváním drog, u hypothyreózy, metabolických myopatií nebo také u svalových dystrofií (např. dysferlinopatie či facioskapulohumerální svalové dystrofie) (3).

Pro všechny IZNM platí, že postihují dospělou populaci, začínají subakutně či chronicky, způsobí svalovou slabost zejména v proximálních částech končetin a většinou probíhají bez výraznějších myalgii, resp. myalgie nejsou dominantním

Tab. 1 Jednotky řazené mezi idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)

polymyozitida
dermatomyozitida
juvenilní dermatomyozitida
myozitida s inkluzními tělísky
amyopatická a hypomyopatická dermatomyozitida
myozitida asociovaná s maligními nádory
myozitida v rámci překryvných syndromů
nespecifická myozitida
imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie / nekrotizující autoimunitní myopatie

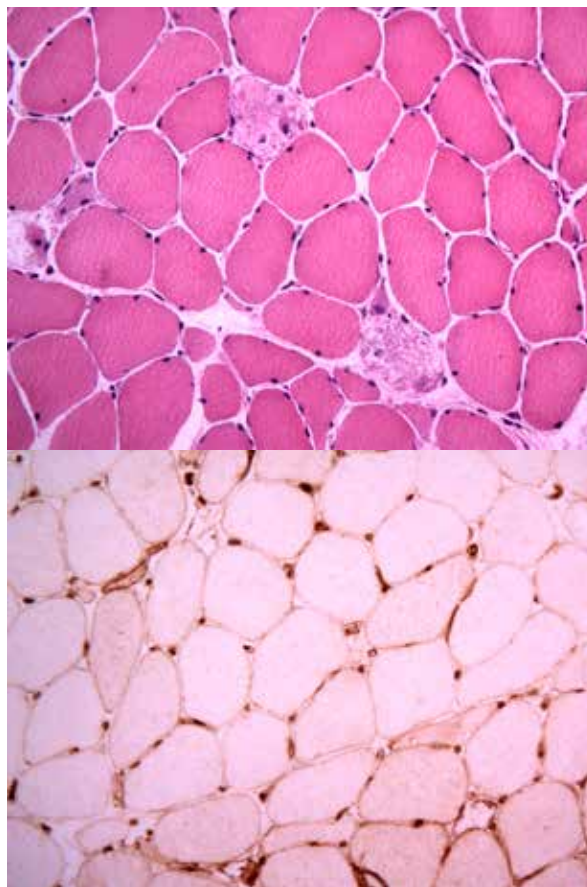
Tab. 2 Hlavní diagnostická kritéria pro imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii (IZNM) podle 119. zasedání ENMC (část týkající se IZNM) (2)

1. Klinická kritéria	a) začátek po 18. roce věku, subakutní nebo pomalý počátek nemoci, symetrická slabost proximálních > distálních svalů a flexorů > extenzorů krku b) vyloučení myozitidy s inkluzními tělísky, toxické, endokrinní myopatie, amyloidózy, dystrofie, neuropatie
2. Laboratorní kritéria	• zvýšená hladina CK
3. Další kritéria (1 ze 3)	a) typické EMG změny b) difuzní či fokální edém ve svalové tkáni v MRI při STIR sekvenci c) přítomnost autoprotilátky specifické pro myozitidu v séru
4. Svalová biopsie	a) Základní kvalifikační kritéria: mnoho nekrotických svalových vláken jako převažující histologický obraz, zánětlivé buňky nejsou přítomné nebo jen zřídka, depozita MAC (komplex komplementu atakujícího membrány) na malých cévách nebo přítomnost kapilár se zesílenou stěnou (pipestem) v elektronové mikroskopii. b) Vylučující kritéria při svalové biopsii zahrnují nálezy typické pro ostatní zánětlivé myopatie.

Tab. 3 Formy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IZNM)

IZNM s anti-HMCCR protilátkami a asociovaná s léčbou statiny
IZNM asociovaná s anti-SRP protilátkami
IZNM při antisyntetázovém syndromu
IZNM u jiných onemocnění pojiva, především u sklerodermie
paraneoplastická myopatie

symptodem. Bývají značně zvýšené koncentrace enzymů pocházejících ze svalové tkáně (především kreatinínáza [CK]) a v elektromyografii se ukáže myogenní nález. V histologickém obrazu převažují nekrotické změny (viz obr. 1). Pokud je nějaký zánětlivý infiltrát, není nijak typicky lokalizován, je skromný a je tvořen převážně makrofágy. Pro



Obr. 1 Histologický nález u imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie a anti-HMCCR protilátkami: a) nekrotická svalová vlákna bez zánětlivé infiltrace makrofágy (barvení hematoxylin a eozin), b) hyperexprese molekul HLA I na povrchu svalových vláken u IMNM.

autoimunitní původ IZNM svědčí především častá přítomnost specifických autoprotilátek v séru, nálezy imunitních depotů ve svalové biopsii a odpověď na imunosupresivní léčbu.

IZNM byly jako samostatná skupina v rámci IZM definovány před poměrně krátkou dobou, a proto jsou stále diskutovány jejich příznaky a známky, které se v některých případech mohou odlišovat od výše zmíněného klasického popisu. Pohled na tuto skupinu nemocí se tedy neustále vyvíjí, na čemž se podílí i skutečnost, že patogenetické mechanismy vzniku poškození nebyly dosud plně objasněny. Nejnovějším přírůstkem do skupiny těchto onemocnění je IZNM s pozitivitou anti-HMCCR protilátek, která je velmi pravděpodobně asociovaná s předchozí léčbou statiny u značného procenta pacientů (4). Toto onemocnění se sice vyskytuje velmi vzácně, nicméně pro jeho závažnost a potřebu zahájit imunosupresivní terapii je důležitá včasná diagnostika, a tedy dobrá informovanost o jeho klinickém a laboratorním obrazu. Je to také onemocnění, které do jisté míry napomáhá pochopit, jakým způsobem může dojít ke vzniku autoimunitní reakce v organismu, i když samozřejmě řada těchto aspektů zůstává stále nejasných.

IZNM ASOCIOVANÁ S POZITIVITOU ANTI-HMGCR PROTILÁTEK A LÉČBOU STATINY

IZNM spjatá s anti-HMGCR protilátkami (HMGR = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza) se rychle stala nejvýznamnější jednotkou mezi imunitně zprostředkovanými nekrotizujícími myopatiemi. O její existenci se ví zhruba od roku 2010 (5). Zdá se, že frekvence výskytu této formy stoupá (6). Při zpětné identifikaci jsme v naší kohortě nemocných s IZM mezi roky 2004 a 2007 nenašli ani jednoho nemocného s anti-HMGCR pozitivní IZNM, v letech 2008 – 2011 v průměru 2 nemocné ročně, ale od roku 2012 diagnostikujeme a léčíme ročně kolem 10 nových nemocných s touto chorobou (6).

Již dlouhou dobu je známo, že statiny mohou vyvolávat přímou toxickou myopatii. Její obraz sahá od asymptomatické elevace CK, přes stavy, kdy je tato elevace CK doprovázena svalovými bolestmi či svalovou slabostí, až po těžší či těžké stavy rhabdomyolýzy s možným akutním selháním ledvin (7). Výskyt mírné elevace CK a případně tolerovatelných myalgii se odhaduje ve velmi širokém rozmezí od < 1 až do 25 %. Závažnější formy jsou však řídké. Myalgie či elevace CK se mohou objevit kdykoli v průběhu léčby a obvykle odezní za několik týdnů až měsíců po vysazení statinu. Roli pravděpodobně hraje i genetická predispozice, např. v transmembránovém transportéru hepatocytů.

Jen velmi vzácně obtíže perzistují i po vysazení statinů a případně se dále zhoršují. Ke konci minulého desetiletí se začaly množit popisy případů přetrvávající myopatie i po ukončení statinové léčby. Ukázalo se, že základní patologií u těchto nemocných jsou nálezy nekrotizujících změn ve svalové biopsii, které většinou nejsou doprovázeny infiltrativními zánětlivými změnami ve svalové tkáni. Řada nemocných měla přítomné autoprotilátky proti HMGR (farmakologický cíl statinů) a jejich stav se začínal vylepšovat až po podání glukokortikoidů nebo dalších imunosupresiv (5, 8).

Mezi první popisy onemocnění patří kohorta z Johns Hopkins z roku 2010 (5). Při vyšetření séra 26 nemocných s nekrotizující myopatií nejasné etiologie byla u 16 z nich (62 %) zjištěna dosud neznámá protilátka precipitující dvojici proteinů o molekulové hmotnosti 200 a 100 kDa. Následně bylo prokázáno, že se jedná o protilátku zaměřenou proti katalytické doméně molekuly HMGR. 10 ze 16 nemocných (63 %), u nichž byla tato nová autoprotilátka objevena, dostávalo v minulosti statiny. Zpočátku byla identifikace anti-HMGCR protilátek obtížná a omezená na vyšetření radioaktivní imunoprecipitací séra s extraktem ze svalové tkáně. Relativně brzo se však podařilo vyvinout spolehlivou detekci anti-HMGCR protilátek metodou ELISA.

Takto bylo vyšetřeno 750 nemocných s podezřením na autoimunitní myopatii (9). Protilátky proti HMGR byly prokázány v séru 45 nemocných (6 %). Téměř všichni tito nemocní měli svalovou slabost a velmi výrazně zvýšenou hladinu kreatinínázy. Svalová biopsie potvrdila ve 42 případech nekrotizující myopatii. 30 z celkem 45 nemocných s prokázanou pozitivitou anti-HMGCR protilátek bylo v minulosti léčeno statiny, přičemž v podskupině nemocných starších 50 let bylo statiny léčeno 92 % osob. Nemocní s polymyozitidou či dermatomyozitidou stejného věku měli v anamnéze užití statinů jen mezi 25 a 37 %. Většina pacientů s pozitivními anti-HMGCR protilátkami vyžadovala imunosupresivní léčbu a při snížení dávek docházelo k relapsům onemocnění.

Ne všichni nemocní s nekrotizující myopatií a anti-HMGCR protilátkami však mají vysledovatelnou léčbu statiny v anamnéze (10). Údaje se výrazně liší podle typu publikovaných kohort od 44 do 100 % asociace (11). Velmi nedávno byl popsán podíl jen 18 % jedinců užívajících statiny ve skupině s anti-HMGCR pozitivní myopatií ve srovnání se 4 % u ostatních zánětlivých myopatií (12). Většina publikací však neuvádí, zda je sledováno užívání statinů v době vzniku onemocnění nebo kdykoli v anamnéze, i třeba řadu měsíců před klinickou manifestací choroby. V naší kohortě nemocných s anti-HMGCR-pozitivní IZNM byla frekvence užití statinů přes 90 %, ovšem zjišťovali jsme jejich podávání kdykoli v předchorobí. Výskyt IZNM, která je spjata s anti-HMGCR protilátkami, v posledních několika letech stoupá a je dáván do souvislosti se stále frekventnějším používáním statinů (6). Zdá se, že je rozdíl v klinickém průběhu a odpovědi na terapii mezi nemocnými, kteří mají anti-HMGCR-pozitivní IZNM, ale brali či nebrali statiny. Ti, kteří statiny neužívali, bývají většinou mladší, méně často patří do bělošské populace a hůře odpovídají na léčbu imunosupresivou (10).

Zatím se zdá, že existuje část nemocných, kteří mají anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatii, ale statiny prokazatelně nedostávali. Zajímavou souvislost s anti-HMGCR-pozitivní IZNM u pacienta, který statiny nikdy nebral, uvedl nedávno Mammen (ústní sdělení). Pacient užíval doplňky stravy obsahující hlívu ústřičnou. Ukazuje se, že hlíva ústřičná (*Pleurotus ostreatus*), obsahuje až 2,8 % lovastatinu v suché váze, což při denním příjmu doporučených 2x 250 mg suché houby může znamenat významný příjem statinu (14 mg lovastatinu). Sami jsme pozorovali podobnou pacientku s denním příjmem 500 mg prášku z hlívy ústřičné, u které se vyvinula mírnější anti-HMGCR-pozitivní myopatie. Tato pacientka však měla v anamnéze také podávání statinů. Hlíva ústřičná nemusí být jediným přírodním zdrojem, látka skoro stejná jako lovastatin je produkována plísní v červené fermentované rýži a výtažek z ní či rýže samotná mohou být zdrojem příjmu statinu. Souvislost s přímou toxicitou červené rýže je známá, včetně popisu rhabdomyolýzy způsobené přímým toxickým účinkem. Atorvastatin byl nalezen v povrchových vodách v Kanadě, existuje i popis nálezu velmi malého množství atorvastatinu v pitné vodě ve Španělsku (13).

Zda závisí vznik IZNM na dávce statinu, není nikde dokumentováno. Souvislost je zmiňována se všemi používanými statiny, nejčastěji uváděný atorvastatin nejspíše odráží jeho nejrozšířenější použití.

Je nutné zdůraznit, že tento typ IZNM je velmi raritní a naprostá většina nemocných, kteří užívají statiny, nemoc nedostane (14). Odhaduje se, že incidence onemocnění činí přibližně 2–3 případy na 100 000 pacientů léčených statiny (4). Nemoc se může projevit poměrně brzo po zahájení užívání statinů, ale často také až po řadě měsíců nebo let.

HISTOPATOLOGIE ANTI-HMGCR-POZITIVNÍ IZNM

Klasický histopatologický obraz je popisován u většiny nemocných – tedy převaha nekrotických vláken, bez výraznějšího lymfocytového zánětlivého infiltrátu, s tím že nadpoloviční část nemocných má přítomnou expresi molekul HLA I na povrchu svalových vláken. Může být přítomná i abnormální morfologie kapilár a ve stěně cév a na povrchu nekrotizovaných svalových vláken se najdou depozita

komplexu proteinů patřících k terminální fázi aktivace komplementu (MAC – *membrane attack complex*) (15).

Většina pacientů nemá lymfocytovou zánětlivou infiltraci, ale makrofágy jsou detekovatelné a u části nemocných se v poslední době popisuje možnost přítomnosti mírnějšího lymfocytového infiltrátu v perivaskulární oblasti. Toto je ale spíše častější u anti-HMGCR-negativních pacientů. Ojedinele jsou také popisovány malé infiltráty lymfocytů v endomysiu.

MECHANISMUS VZNIKU NEKROTIZUJÍCÍ MYOPATIE S ANTI-HMGCR PROTILÁTKAMI

Přesný mechanismus vzniku nekrotizující myopatie s pozitivitou protilátek proti HMGR zatím není znám. Víme, že statiny blokují aktivitu enzymu HMGR. U pacientů s IZNM zřejmě organismus reaguje snahou o zvýšení aktivity enzymu jeho nadprodukcí, zejména ve svalové tkáni. Pacienti, kteří užívají statiny, mají více HMGR především ve svalech. U nemocných s anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatií je prokázána vyšší exprese HMGR ve svalových vláknech (9). To se týká zejména nově se obnovujících, regenerujících vláken.

Co způsobí ztrátu tolerance vůči HMGR a tvorbu autoprotilátek proti tomuto enzymu, není jasné. Spekuluje se o možnosti změny antigenicity enzymu s navázaným statinem, kdy může dojít k odhalení kryptických epitopů, které organismus není naučen tolerovat. K tomu může přispívat zvýšená exprese HMGR ve svalových vláknech, a tedy i zvýšená nabídka proteinu imunitnímu systému. Přítomnost HLA-DR1*11:01 zřejmě usnadňuje imunitní reakci, vyúsťující do produkce anti-HMGCR protilátek (16). V běžné populaci je asi 7 % HLA-DR1*11:01-positivních jedinců, zatímco u nemocných s anti-HMGCR protilátkami nejméně 65 %, takže je jasné, že musí být přítomen nějaký další predisponující faktor. Spekuluje se, že HLA-DR1*11:01 může hrát roli v procesu antigenní prezentace HMGR. Protože u nemocných s IZNM je ve svalech prokazována hyperexprese HLA molekul I. třídy (normální svalové buňky neexprimují HLA I), je možné zvažovat přídatnou roli některých dalších HLA molekul.

Na přímou účast HMGR může ukazovat myší model onemocnění, ve kterém byl gen pro HMGR ve svalech vyřazen (17). Nedostatek HMGR ve svalech u myší vedl k těžkému svalovému poškození, manifestujícímu se vysokou hladinou CK a nekrotizací vláken s celkovým obrazem rhabdomyolýzy. Poškození je způsobeno přerušением metabolické dráhy syntézy cholesterolu, protože u těchto myší dokáže podání kyseliny mevalonové, která je produktem působení HMGR, zabránit vývoji svalového poškození. Není těžké si představit, že statiny, ale i anti-HMGCR protilátky, mohou aktivitu HMGR omezovat a vést k podobným důsledkům. Tyto teorie podporují také nálezy asociací hladin anti-HMGCR protilátek s hladinami CK a stupněm svalové slabosti (11, 18).

U žádného z pacientů, kteří jsou léčeni statiny a nemají známky nekrotizující myopatie, i když mají třeba známky přímé statinové toxicity, nebyly nalezeny anti-HMGCR protilátky (14). IZNM asociovaná s pozitivitou anti-HMGCR protilátek tedy nepatří do spektra přímých toxických myopatií způsobených statiny. Pokud se objeví závažnější symptomy postižení svalů při léčbě statiny, které přetrvávají i po jejich vysazení, a pacient má pozitivní anti-HMGCR protilátky, jedná se s vysokou pravděpodobností o léčbu indukované imunitně podmíněné onemocnění.

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Klinicky mají nemocní s anti-HMGCR protilátkami svalovou slabost jako naprosto převažující příznak. Slabost bývá nejčastěji mírná až střední, omezující významně schopnosti nemocného, ale dovolující většinou základní fungování a sebeobsahu. Nežádá však bývá svalová slabost těžká a někdy i zcela imobilizující. Jen velmi vzácně jsou přítomné i další symptomy, např. dysfagie. Orgánové postižení, jaké můžeme vidět u polymyozitidy nebo jiných forem autoimunitních nekrotizujících myopatií, např. plicní či kardiální, u IZNM asociované s pozitivitou anti-HMGCR protilátek zcela chybí.

Recentně bylo popsáno mírně zvýšené riziko asociace s maligním onemocněním u nemocných s IZNM a anti-HMGCR protilátkami (21). Pokud se objeví autoimunitní nekrotizující myopatie, u které se neprokáží žádné autoprotilátky, pak pravděpodobnost asociace s maligním onemocněním prudce vzrůstá.

DIAGNOSTIKA IZNM

Diagnóza IZNM je založena na histologickém nálezu ve spojení s odpovídajícím klinickým obrazem. Pro IZNM je typický subakutní nástup proximální symetrické svalové slabosti, postihující horní i dolní končetiny. Nemocní mívají obtíže se vstáváním ze židle, s chůzí do schodů, nejsou schopni zvedat předměty. Při těžším průběhu mohou být zcela upoutáni na lůžko. Svalová slabost může být doprovázena myalgiemi, ale většinou nejsou myalgie dominantní a daleko větší problémy činí svalová slabost. Někdy jsou přítomné i nespecifické příznaky jako únava a hubnutí. Typické jsou vysoké hodnoty CK, většinou vyšší než 10násobek horní hranice normy, respektive poměrně často i nad 50násobek normy.

U všech nemocných s nekrotizující myopatií ve svalové biopsii je třeba v první řadě vyloučit toxickou myopatii navozenou drogami a léčivými (např. alkohol, kokain, statiny, fibráty). Ta obvykle odeznívá po vysazení vyvolávajícího noxy. Zvláště u mladších nemocných a při pomalejším rozvoji příznaků je třeba pátrat po možné svalové dystrofii, důležitou roli při tom hraje imunohistochemické vyšetření svalové biopsie. V závislosti na klinických souvislostech je třeba také zvážit screening k vyloučení malignity. U většiny nemocných s IZNM lze detekovat některou z autoprotilátek zmíněných na počátku článku, což potvrzuje autoimunitní původ onemocnění a je indikací k zahájení imunosupresivní léčby.

LÉČBA

Terapeuticky pacienti reagují na podání glukokortikoidů. Doporučované dávky prednisonu jsou variabilní, ale většinou se pohybují kolem 1 mg/kg váhy, jde tedy o vysoké dávky (4). Často je potřebné přidat imunosupresivní léčbu, např. methotrexát, azathioprin, cyklofosfamid nebo mykofenolát mofetil. Tato terapie má efekt u části nemocných, ale při pokusech o její ukončení onemocnění často vzplane; většinou lze dosáhnout stabilizace při nižších udržovacích dávkách. Potřebná doba léčby je spíše v řádu roků než měsíců. Část nemocných ale na tuto léčbu prakticky vůbec nereaguje.

V literatuře jsou údaje o efektu intravenózních imunoglobulinů (IVIg) (19), což potvrzují naše omezené zkušenosti u 2 pacientů. I léčbu pomocí IVIg je však pravděpodobně nutné podávat dlouhodobě, při pokusu o snížení dávky či prodloužení intervalu jsme pozorovali akutní vzplanutí one-

mocnění. Jak dlouho, v jakých dávkách nebo zda je možné léčbu pomocí IVIg nahradit méně nákladnou terapií, jsou zatím zcela otevřené otázky. Většina nemocných je zároveň léčena glukokortikoidy a případně dalším imunosupresivem. Nedávno byly publikovány výborné výsledky u jinak rezistentních pacientů léčených IVIg bez konkomitantní léčby glukokortikoidy, což ukazuje na dominantní efekt této léčby (20). Pacienti s anti-HMGCR protilátkami, kteří nebyli v minulosti léčeni statiny, však bývají k léčbě IVIg rezistentní. Existují i zprávy o dobrém efektu rituximabu, ale o této terapii je ještě méně zpráv než o léčbě pomocí IVIg (19). Raritně byla také použita plazmaferéza.

Poděkování

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 – Revmatologický ústav.

Obrázky laskavě poskytl prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D., Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol v Praze.

Seznam použitých zkratk

CK	kreatinkináza
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza
IVIg	intravenózní imunoglobuliny
IZM	idiopatické zánětlivé myopatie
IZNM	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
MAC	komplex komplementu atakující membrány
NAM	nekrotizující autoimunitní myopatie
SRP	signal recognition particle

Literatura

- Dalakas MC.** Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015; 372: 1734–1747.
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al.** 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337–345.
- Zámečník J, Mandáková P, Cibula A et al.** Je to skutečně myozitida? Význam imunohistochemie svalové tkáně v diferenciální diagnostice zánětlivých myopatií. *Česká revmatologie* 2005; 13: 138–145.
- Mammen AL.** Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 664–669.
- Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G et al.** A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2757–2766.
- Klein M, Mann H, Pleštilová L et al.** Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 2010–2014.
- Alfirevic A, Neely D, Armitage J et al.** Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96(4): 470–476.
- Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA et al.** Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–190.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al.** Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–721.
- Mammen AL.** Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 679–683.
- Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A et al.** Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150–157.
- Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S et al.** Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1038–1044.
- Khan U, Nicell J.** Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. *AAPS J* 2015; 17: 558–585.
- Mammen AL, Pak K, Williams EK et al.** Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 269–272.
- Stenzel W, Goebel HH, Aronica E.** Review: immune-mediated necrotizing myopathies – a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 632–646. 17.
- Mammen AL, Gaudet D, Brisson D et al.** Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1233–1237.
- Osaki Y, Nakagawa Y, Miyahara S et al.** Skeletal muscle-specific HMG-CoA reductase knockout mice exhibit rhabdomyolysis: A model for statin-induced myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 466: 536–540.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR et al.** Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-HMG-CoA reductase associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4087–4093.
- Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA et al.** Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(3): e96. 21.
- Mammen AL, Tiniakou E.** Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1680–1682.
- Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM et al.** High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139: 2131–2135.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
Tel.: 234 075 340
e-mail: vencovsky@revma.cz

Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění

Sabína Oreská, Michal Tomčík

Revmatologický ústav, Praha
Revmatologická klinika 1. LF UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 324–332

SOUHRN

Kardiovaskulární choroby na podkladě aterosklerózy stojí celosvětově v čele žebříčku příčin mortality. Samotný aterosklerotický proces, dříve považovaný za degenerativní onemocnění, se dnes řadí svým patogenetickým mechanismem spíše k autoimunitně zprostředkovaným procesům s účastí řady složek vrozené i získané imunity. V posledních letech bylo zjištěno vyšší kardiovaskulární riziko u autoimunitních chorob.

V patogenezi aterosklerózy u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním se mimo tradičních faktorů uplatňují i tzv. netradiční faktory související se základním revmatickým onemocněním. Tyto nemoci, obecně považované za nefatální, jsou většinou spojeny s předčasným úmrtím právě v důsledku kardiovaskulárních příčin, pravděpodobně vlivem akcelerace aterosklerózy. Nejširší evidence o zvýšeném kardiovaskulárním riziku je u revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematosus. U ostatních revmatických onemocnění existuje nepoměrně méně publikovaných studií.

Vzhledem k těmto zjištěním vydala v roce 2010 Evropská liga proti revmatismu (EULAR) doporučení umožňující časné rozpoznání rizikových pacientů a zahájení preventivní péče. Tato doporučení byla v roce 2013 revidována s ohledem na nové poznatky z praxe a provedených studií a v říjnu 2016 byla publikována nová upravená doporučení. Základem zůstávají pravidelný screening kardiovaskulárních rizik a důsledná kontrola aktivity revmatického onemocnění. Důležitá je spolupráce dispenzarizujících odborníků včetně lékařů primární péče. Stále však zůstává mnoho otevřených otázek, které do budoucna vyžadují provedení řady studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, revmatická onemocnění

SUMMARY

Oreská S., Tomčík M. Cardiovascular risk in rheumatic diseases

Cardiovascular diseases, as a result of atherosclerosis, are the leading cause of mortality in the world. Atherosclerosis used to be considered as a degenerative impairment of the artery wall. Nevertheless, it is presently rather regarded as an autoimmune process with the involvement of both innate and adaptive immunity. Recently, it was demonstrated that the cardiovascular risk is increased in autoimmune diseases.

In the pathogenesis of atherosclerosis in chronic inflammatory diseases both traditional and non-traditional risk factors are important. Despite the fact that chronic inflammatory diseases are generally considered as nonfatal disorders, they are associated with an increased cardiovascular mortality, probably due to accelerated atherosclerosis. The largest body of evidence of the increased cardiovascular risk was collected in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. There is incomparably less evidence of the cardiovascular risk in other rheumatic diseases.

Owing to these findings The European League Against Rheumatism (EULAR) published recommendations for the management of the cardiovascular risk. The update of these recommendations in 2013 and new recommendations published in October 2016 took into account new studies and experiences. Regular screening of the cardiovascular risk and a tight control of rheumatic disease activity remain the cornerstones of the treatment. The cooperation of specialists is important, including the primary care. Nevertheless, many unclear issues are yet to be elucidated.

KEYWORDS

cardiovascular risk, atherosclerosis, rheumatic diseases

ATEROSKLERÓZA A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

Kardiovaskulární choroby jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí s podílem zhruba na jedné třetině úmrtí ve světě (1, 2). V Evropě i v rozvíjejících se zemích jsou choroby oběhové soustavy na podkladě aterosklerózy vedoucí příčinou mortality a morbidity se zhoršením kvality života (3).

Ačkoli byla ateroskleróza dříve považována za degenerativní onemocnění spojené se stárnutím, výzkumy posledních tří desetiletí prokázaly, že se spíše jedná o (auto)imunitně podmíněný stav, pro nějž jsou charakteristické změny lipidového metabolismu, proliferace hladkých svalových buněk, tvorba aterosklerotických plátů a zúžení průsvitu arterií (4).

Tradiční rizikové faktory (věk, pohlaví, hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus) popsané již ve Framinghamské studii (5), vysvětlují pouze 75 % nových případů kardiovaskulárních manifestací. Zbývající čtvrtina připadá na jen částečně známé nové rizikové faktory, související zejména

se zánětlivými pochody v organismu (6). Jako asi nejvýznamnější se zatím jeví C-reaktivní protein (CRP) asociovaný s vyšším kardiovaskulárním rizikem (7), který by mohl přispívat k aterogenezi aktivací komplementu a indukci uvolňování prozánětlivých cytokinů, např. interleukinu 6 (IL-6) (8, 9).

V patogenezi aterosklerózy se uplatňují molekulární a buněčné pochody a další složky usnadňující iniciaci tvorby plátů, progresi a i klinickou manifestaci aterosklerózy (3). Klíčová je porucha endotelové funkce, zvýšení propustnosti a aktivace endotelových buněk (1). Oxidované částice LDL (*low density lipoprotein*) – oxLDL spouštějí zánětlivou reakci prostřednictvím buněk cévní stěny a makrofágů. Dochází k produkci růstových faktorů stimulující proliferaci hladkých svalových buněk, k expresi adhezivních molekul, selektinů a chemokinů (4, 10, 11) a k sekreci cytokinů vyvolávajících apoptózu endotelových buněk, což s přispěním metaloproteináz vede k narušení stability aterosklerotických plátů a jejich ruptuře (6, 12).

Role imunitního systému v aterogenezi je v celém průběhu velmi komplexní a zahrnuje všechny jeho složky (1, 12, 13). Mezi nejvýznamnější mediátory zánětu patří cytokiny TNF- α (tumor nekrotizující faktor α) a interleukin IL-1 β (1).

Z autoprotiilátek se v aterogenezi pravděpodobně nejvíce uplatňují protilátky proti oxidovaným LDL částicím (anti-oxLDL) a beta-2-glykoproteinu (anti- β 2GPI) (14–16), uplatňují se i antifosfolipidové protilátky (APA), které působí protromboticky, umocňují vazbu komplexu oxLDL/ β 2GPI na makrofágy a tím jejich transformaci na pěnové buňky (17, 18) a podporují atrakci monocytů do cévní stěny (19, 20). Protilátky proti hsp60 (*heat shock protein 60*) exprimovanému na endotelových buňkách vystavených hemodynamickému, metabolickému či mechanickému stresu, byly nalezeny u pacientů s kardiovaskulárními chorobami a u zvířecích modelů s hypercholesterolemií [1]. Endogenní hsp60 se stává imunogenním také v důsledku reakce na mimikry infekčních agens (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*) (21). U jedinců se stenokardií a chorobou tří tepen byly, oproti kontrolám s negativním angiografickým nálezem, častěji detekovány antinukleární protilátky (ANA) (22), které jsou asociovány s vyšším rizikem akutního infarktu myokardu (23).

Autoprotiilátky tedy mohou být markery imunitně podmíněného kardiovaskulárního onemocnění jak u jedinců s autoimunitou, tak i bez autoimunitních poruch. Preklinická pozitivita autoprotiilátek může být spojena nejen s vyšším rizikem vzniku systémového onemocnění pojiva, ale i s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění, proto nelze preklinický autoimunitní proces považovat za benigní stav (24).

Existuje mnoho systémů komplexně hodnotících riziko kardiovaskulárních nemocí u pacientů dle přítomných rizikových faktorů (25). Neovlivnitelné tradiční rizikové faktory (věk, pohlaví, rodinná anamnéza, etnikum) jsou klíčové pro stratifikaci populace, zatímco modifikovatelné faktory (hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus) jsou cílem intervence (25). Celkem významnou roli hraje životní

styl a sociální deprivace často spojená s nedostatečnou preventivní péčí (25).

Framinghamské skóre, které patří mezi první široce užívané modely, hodnotí vliv tradičních rizikových faktorů na riziko kardiovaskulárních příhod (26). Výchozí Framinghamská studie z roku 1991 sice byla provedena na malé populaci (27), data z ní však posloužila pro vytvoření novějších skórovacích systémů pro hodnocení kardiovaskulárního rizika.

V Evropě je velmi rozšířený model SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*) (28) vytvořený na základě 12 velkých západoevropských kohortových studií. Stratifikuje populaci dle rizika fatálních kardiovaskulárních příhod během 10 let na základě přítomnosti tradičních rizikových faktorů.

Pro možnost včasného zachytu aterosklerózy u dosud asymptomatických jedinců byly vyvinuty komplexní vyšetřovací metody. Americká kardiologická společnost (*The American College of Cardiology Foundation/American Heart Foundation [ACCF/AHA]*) uvedla seznam doporučených laboratorních a klinických vyšetření a postupů pro hodnocení kardiovaskulárního rizika (29) založených na studiích v běžné populaci. Chronický zánětlivý stav může výsledky vyšetření zkraslovat (3, 12). Ačkoliv dostupných metod k detekci subklinické aterosklerózy je mnoho (viz tab. 1), ne všechny jsou validizované a široce dostupné a některé se používají jen experimentálně anebo ve studiích.

KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO U REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Autoimunitní choroby zahrnují široké spektrum chronických onemocnění se společným základním imunopatologickým mechanismem. Pokroky v terapii prodloužily pacientům s revmatickými chorobami život, zároveň ale umožnily manifestaci komorbidit a pozdních následků nemocí, v čele s projevy aterosklerotického postižení (30, 31). Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění u revmatických chorob je

Tab. 1 Zobrazovací techniky pro vyšetření cévní funkce a/nebo poškození (upraveno podle: 6)

Endotelová funkce koronárních arterií	<ul style="list-style-type: none"> • Invazivní: koronarografie, sonografie, podání antagonistů muskarinových receptorů • Neinvazivní: koronární průtoková rezerva (<i>coronary flow reserve</i>), TTE, TEE, MRI, PET
Periferní cirkulace	<ul style="list-style-type: none"> • Invazivní: tenzometrem měřená pletysmografie po podání vazodilancií • Neinvazivní: dilatace tepny zprostředkovaná průtokem (<i>flow mediated vasodilatation</i>) – sonografie, MRI; postokluzivní reaktivní hyperemie – tenzometr, tonometr; podkožní průtok – laserová dopplerovská flowmetrie po acetylcholinové iontoforéze
Koronární řečiště	<ul style="list-style-type: none"> • Koronární průtoková rezerva (<i>coronary flow reserve</i>)
Celková vaskulární funkce	<ul style="list-style-type: none"> • Analýza pulzní vlny (<i>pulse wave analysis</i>) • Augmentační index (<i>augmentation index</i>)
Subklinická ateroskleróza – celkově	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry tuhosti stěny tepen • Lokální arteriální elasticita/tuhost • Rychlost pulzní vlny (<i>pulse wave velocity</i>) • Šířka stěny <i>a. carotis communis</i> (<i>common carotis intima-media thickness</i>) a analýza plaků (<i>carotid plaque analysis</i>) • Koronární kalcifikace (<i>coronary calcium content</i>)
Orgánové postižení subklinickou aterosklerózou	<ul style="list-style-type: none"> • Invazivní: intravaskulární ultrasonografie; koronární angiografie • Neinvazivní: poměr tlaků na paži a kotníku (<i>ankle-brachial index</i>); koronární kalcifikace – multidetektorové CT a/nebo PET, MRI; koronární průtoková rezerva po podání vazodilansů nezávislého na endotelové funkci – sonografické hodnocení • Klasické metody (klinické a farmakologické testy)

Pozn.: TTE = transthorakální echokardiografie; TEE = transezofageální echokardiografie; MRI = magnetická rezonance; PET = pozitronová emisní tomografie.

dobře známé a široce popsané zejména u revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses a nedávno také u ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy. Ačkoli tyto nemoci nejsou obecně považovány za fatální, většina z nich je spojena s předčasným úmrtím na vrub kardiovaskulárního postižení způsobeného akcelerovaným aterosklerotickým procesem (3). Specifické imunopatologické pochody u jednotlivých autoimunitních nemocí souvisí také se specifickou proaterogenní signální dráhou a různou manifestací kardiovaskulárních onemocnění (32, 33).

Role tradičních rizikových faktorů je vícečetná. Mohou spouštět aktivitu revmatického onemocnění a zároveň mohou být samy důsledkem revmatického onemocnění a synergicky působit s již přítomnými rizikovými faktory (3).

Netradiční rizikové faktory lze rozdělit na faktory genetiky podmíněné, související s autoimunitním onemocněním a smíšené (34). Uplatňují se také epigenetické mechanismy, další komorbidity a v neposlední řadě deprese často přítomná u revmaticky nemocných a těsně asociovaná s kardiovaskulárními riziky (35). Svou roli hraje věk pacienta při nástupu či manifestaci onemocnění, aktivita a délka trvání onemocnění (12, 36).

Terapie modulující imunitní pochody také nepřímou ovlivňuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (35, 36). Nesteroidní antirevmatika (NSA) a selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (koxiby) zvyšují kardiovaskulární riziko svým protrombotickým účinkem. Na druhé straně zlepšují fyzickou aktivitu u revmatoidní artritidy, která protrombotický efekt snižuje (37, 38).

Glukokortikoidy ovlivňují kardiovaskulární riziko dvěma cestami: 1. prohlubují dyslipidemii, glukózovou toleranci a inzulinovou rezistenci, zvyšují krevní tlak a zvyšují predispozici k obezitě (39); 2. na druhou stranu tlumí zánět, což paradoxně zmíněné faktory zlepšuje (38, 40). Dlouhodobé užívání glukokortikoidů ve vysokých dávkách (> 7,5 mg/den) je spojeno s vyšší kardiovaskulární mortalitou. Efekt nízkých dávek je z tohoto hlediska nejednoznačný (41).

V revmatologii často užívané choroby modifikující léky – csDMARDs (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) sestávají z heterogenní skupiny imunopresivně působících molekul, jejichž vedlejší účinky jsou různé. U csDMARDs byl prokázán potenciál redukovat progresi aterosklerózy v několika studiích. Časné zahájení terapie csDMARDs by mohlo figurovat zároveň jako vhodné kardiopreventivní opatření [33].

Efekt biologických preparátů, zejména anti-TNF- α , na kardiovaskulární systém je komplexní, přes příznivý protizánětlivý a protiaterosklerotický účinek až po potenciaci srdečního selhání (3, 12). IL-6 podmiňuje mobilizaci mastných kyselin do periferních tkání, proto blokáda IL-6 tocilizumabem (protilátka proti receptoru pro anti-IL-6) teoreticky příznivě ovlivňuje lipidogram (41), ačkoli tento efekt není jednoznačně potvrzen. Kromě hladiny HDL zřejmě zvyšuje také hladiny celkového, LDL cholesterolu a triglyceridů (42). Spektrum zvýšených lipidů je diskutováno v desítkách publikací, ale definitivní zhodnocení vlivu tocilizumabu na kardiovaskulární riziko přinese až nyní dokončovaná RCT proti etanerceptu (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331837>).

Anti-TNF- α preparáty snižují kardiovaskulární riziko, i když dle některých studií méně než MTX (43, 44), naopak v jiných studiích prokázaly výraznější příznivý efekt (45). Protektivní působení anti-TNF- α spočívá spíše v ovlivnění hladiny HDL (*high density lipoprotein*) než v kvantitativních změnách

LDL (46). Blokádu TNF- α se obnovuje antiaterogenní potenciál HDL molekuly. Dlouhodobá terapie anti-TNF- α byla navíc spojena s 51% redukcí rizika rozvoje *diabetes mellitus* (47). V roce 2007 byla publikována data z britského registru, která konkrétně ukazují snížení frekvence výskytu infarktu myokardu u nemocných léčených anti-TNF- α (48). Ačkoli neexistují přesvědčivé důkazy o asociaci anti-TNF- α s městnavým srdečním selháním, není tato terapie doporučena u revmatoidní artritidy s přítomným srdečním selháním (49).

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění postihující primárně synoviální výstelku kloubního aparátu s možnou extraartikulární manifestací. Vyskytuje se s prevalencí průměrně 0,5–1% obyvatel s převahou postižení žen (50, 51). RA je provázena 1,5–2× vyšším rizikem kardiovaskulárních chorob oproti běžné populaci bez systémových nemocí (24, 31). Absolutní riziko úmrtí na kardiovaskulární příčiny je nejvyšší u starších mužů s RA, zatímco relativní riziko je vyšší u mladých pacientek. Morbidita u RA je celkově srovnatelná s diabetem mellitus (52). Spektrum kardiovaskulárních manifestací u RA je široké s celkovou prevalencí 30–50% (32).

Hlavní příčinou úmrtí na kardiovaskulární nemoci u RA je ischemická choroba srdeční (ICHS) (31). Důvodem je klinicky tichý průběh, pozdní diagnóza. Vyšší mortalita na ICHS je spojena s pozitivitou revmatoidního faktoru (RF) a protilátek proti citrulinovaným peptidům (aCCP) (24, 41). Reakce citrulinovaných peptidů nalezených ve stěně aorty postižené aterosklerózou u jedinců bez revmatických onemocnění s anti-CCP protilátkami podporuje hypotézu, že anti-CCP by mohly urychlovat progresi aterosklerózy u pacientů s RA (53).

S délkou trvání RA roste i kardiovaskulární riziko, častěji na vrub vyšší prevalence hypertenze a kouření (54), které negativně ovlivňuje průběh RA a podporuje produkci revmatoidního faktoru. Přímý podíl kouření na zvýšení kardiovaskulární mortality se ale neprokázal (55).

Chronický zánět provází uvolňování mediátorů štepících kolagen, které destabilizují aterosklerotický plát. Stejně mediátory jsou zodpovědné za eroze kostí a chrupavky u RA a do určité míry i za extraartikulární postižení (56).

Nepříznivé změny lipidového profilu u RA, charakteristicky změny hladin LDL, vznikají spíše vlivem sekundárního efektu zánětu než na podkladě primárně metabolických změn [56] a jsou přítomné až 10 let před nástupem RA (57).

Chorobu modifikující léky (csDMARDs) a iničiální dávka glukokortikoidů mají příznivý vliv na lipidový profil u časné RA (58–60). Tento účinek během několika prvních měsíců terapie vykazují také blokátory TNF- α (61–63), dále efekt závisí na aktivitě nemoci, změnách terapie a komedikace (zejména glukokortikoidů) a životním stylu (např. dieta, fyzická aktivita) (64–66). Dle recentní metaanalýzy dostupných studií bylo nejvíce zvýšeno riziko kardiovaskulárních příhod při užívání glukokortikoidů (RR 1,47), NSA – koxibů (RR 1,36), naopak riziko kleslo podobně při terapii MTX (methotrexát) či anti-TNF- α preparáty (RR 0,72, resp. 0,70) [45].

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní systémové onemocnění charakteristické tvorbou orgánové nespecifických autoprotilátek. Typicky se vyskytuje u žen ve

středním věku, s celkovou prevalencí v populaci 0,3–0,5 % (67–69). U pacientů se SLE se kardiovaskulární choroby vyskytují přinejmenším dvakrát častěji než v běžné populaci (70), s pestrou manifestací. Jsou hlavní příčinou pozdního úmrtí pacientů se SLE, zatímco časná mortalita souvisí s aktivitou samotné revmatické nemoci (31).

Z tradičních rizikových faktorů se v akceleraci aterosklerózy uplatňuje zejména hypertenze, diabetes mellitus, změny plazmatických lipidů a kouření. Typické rysy dyslipoproteinemie, tzv. *lupus pattern*, souvisí s aktivitou choroby a zahrnují nízké hladiny HDL, elevaci triacylglycerolů (TAG), mírně zvýšené či normální hladiny LDL a vyšší hladinu lipoproteinu a (Lp(a)). Apolipoprotein A1 spjatý s HDL snižuje hladiny TNF- α , proto i nízká hladina HDL přispívá k progresi aterosklerózy u SLE (71). Zvýšené hladiny TAG v důsledku tvorby protilátek proti lipoproteinové lipáze provázejí vysokou aktivitu nemoci (71).

Z faktorů souvisejících se základním onemocněním hraje roli věk manifestace onemocnění a jeho trvání, orgánové poškození (zejména nefropatie), autoprotilátky (absence anti-Sm protilátek je asociovaná s vyšším kardiovaskulárním rizikem) a v neposlední řadě terapie (72). Glukokortikoidy mají v nízkých dávkách protektivní efekt díky udržení nízké aktivity onemocnění (31).

Poruchy myokardiální perfuze (detekované PET/CT) hlavně v oblasti mikrocirkulace mohou mít příčinu v tvorbě mikrotrombů indukovaných antifosfolipidovými protilátkami (73). Pozitivita anti-dsDNA protilátek je spojena spíše s vyšší nekardiovaskulární mortalitou (74).

PSORIATICKÁ ARTRITIDA

Psoriatická artritida (PsA) je systémové onemocnění ze skupiny spondyloartritid postihující 0,05–0,25 % populace a až 41 % pacientů s kožní psoriázou (75). Riziko infarktu myokardu u PsA je až 1,6× častější než v běžné populaci (35), u závažné formy nemoci s těžkým kožním postižením dokonce trojnásobné (36). Prevalence metabolického syndromu je 2–3× vyšší než v běžné populaci a vyšší než u jiných revmatických onemocnění (76).

Lipidogram se mění dle zánětlivé aktivity nemoci, v akutní fázi klesají hladiny LDL i HDL, během remise naopak stoupají (35). Několik studií se zabývalo apolipoproteiny apo-A1 a apo-B, kdy u PsA byla zachycena nižší sérová hladina a vyšší synoviální hladina apolipoproteinu. Předpokládá se, že odtržení apo-A1 v zánětem postižené tkáni při zvýšené endotelové permeabilitě zodpovídá za pokles koncentrace HDL v séru, který tak zvyšuje kardiovaskulární riziko u PsA, podobně jako je tomu u RA (77).

U PsA bylo popsáno výraznější zvýšení hodnoty tloušťky intimy-médie společných karotid (CIMT – *common carotid intima-media thickness*), která korelovala s některými parametry nemoci a s přítomností tradičních rizikových faktorů. Naopak hladina CRP, stupeň závažnosti revmatického onemocnění ani medikace MTX či anti-TNF- α neměly vliv na postižení karotid (35, 78). Nedávná studie u pacientů se spondylartritidami včetně PsA prokázala pravděpodobný příznivý efekt terapie anti-TNF na kardiovaskulární riziko (79).

SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE

Systémová sklerodermie (SSc) postihuje pojivovou tkáň a cévy kůže i vnitřních orgánů s prevalencí 1–20 případů na

100 000 obyvatel (80). Cévní postižení u systémové sklerodermie bylo do nedávna považováno hlavně za mikrovaskulární. Nové poznatky svědčí také pro postižení středních cév, ačkoli data nejsou konzistentní (81).

Kardiovaskulární mortalita u SSc se pohybuje mezi 20 a 30 %, a ačkoli je podobného charakteru jako u běžné populace, objevuje se o dekádu dříve (82). Symptomy se nacházejí u 10 % pacientů se SSc. Koronární kalcifikace se vyskytují u 33–40 % asymptomatických nemocných. Pro SSc je charakteristický spasmus koronárních arterií podléjící se na manifestaci akutního infarktu myokardu (AIM) spolu s myokardiální fibrózou a patologickou myokardiální perfuzí (81, 83, 84). Studie subklinické aterosklerózy u SSc provedené na malých kohortách prokázaly zhoršení koronární rezervy a postižení periferních tepen – zhoršení endotelové funkce a postižení karotid navzájem na sobě nezávislé, u nichž nebyla zjevná asociace s tradičními rizikovými faktory (85, 86).

Podíl tradičních a netradičních rizikových faktorů není jistý (87, 88). Změny lipidogramu – typicky nízké hladiny HDL, normální LDL a zvýšení Lp(a) – spolu s CRP přispívají k propagaci zánětu i progresi aterosklerózy (89).

Přítomnost APA většinou provází těžší vaskulopatii a kapilární postižení, data o ostatních protilátkách asociovaných s aterosklerózou jsou nekonzistentní (90). Určitou roli může hrát také polymorfismus genu pro angiotenzin konvertující enzym (ACE). Homozygotní delece (DD) spojená s vyššími hladinami ACE spolu s endotelovou dysfunkcí predisponují k cerebrovaskulárnímu postižení. Přítomnost alely D, častější u SSc, bývá asociovaná se závažnějším cévním poškozením (91).

IDIOPATICKÉ ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou skupina onemocnění primárně postihující kosterní svalstvo. Nejčastěji se z této skupiny vyskytuje dermatomyozitida (DM) a polymyozitida (PM) (92, 93). Zánětlivé postižení kosterních svalů se týká přibližně 0,02 % obyvatel (94). Údaje o kardiovaskulárním postižení u těchto nemocí jsou nedostačující a výsledky epidemiologických studií si protiřečí. Metaanalýza studií, zabývajících se prevalencí kardiovaskulárních chorob u IZM odhalila 2,24× vyšší kardiovaskulární riziko oproti běžné populaci (95). Jedna případová studie toto zvýšené riziko nepotvrdila (96).

U pacientů s IZM je zjišťována vyšší prevalence tradičních rizikových faktorů (97, 98), které u těchto nemocných specificky souvisí se sníženou pohybovou aktivitou. Svou roli hraje i kortikoterapie, která na jedné straně svými vedlejšími účinky podporuje aterogenezi, na druhé straně má protektivní vliv díky tlumení zánětlivého procesu. Převažující účinek glukokortikoidů není jasný (95).

SOUČASNÉ STRATEGIE HODNOCENÍ A PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

Hodnocení kardiovaskulárního rizika by mělo být běžnou součástí péče o pacienty s revmatickým onemocněním (41). Evropská liga proti revmatismu (EULAR) vydala v roce 2010 doporučení pro hodnocení a zajištění kardiovaskulárního rizika u pacientů s RA, PsA a ankylozující spondylitidou (AS), přičemž nejvyšší sílu mají doporučení pro RA vzhledem k největší evidenci zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Doporučení shrnují v 10 bodech přístup k pacientům zejména

s RA, s určitou modifikací a převzetím i pro PsA a AS. Důraz je kladen na časnou diagnostiku aterosklerózy (24, 38).

Tato doporučení byla následně revidována a modifikována skupinou odborníků z oboru revmatologie, endokrinologie, kardiologie a epidemiologie. Nové pokyny byly shrnuty celkem ve 25 bodech roztríděných do 3 základních okruhů: 1. nástroje k hodnocení kardiovaskulárního rizika, 2. určení vhodných pacientů k vyšetření rizika, 3. frekvence vyšetřování a terapeutická strategie kontroly kardiovaskulárních rizik (49).

Na základě dalších poznatků byla posléze doporučení EULAR upravena, upřesněna a nově publikována v říjnu 2016 (viz tab. 2) (99).

Tab. 2 Doporučené postupy u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem podle EULAR (upraveno podle: 99)

1. Ke snížení kardiovaskulárního rizika je nutná adekvátní kontrola aktivity onemocnění.
2. Hodnocení KV rizika by mělo být prováděno nejméně jednou za 5 let.
3. Pro pacienty s RA je doporučeno hodnocení rizika dle národních doporučení, stejně tak pro AS a PsA, s opakováním při každé změně antirevmatické terapie.
4. Ke stanovení rizika při použití modelu SCORE se stanovuje celkový cholesterol a HDL při stabilní aktivitě RA či remisi.
5. Výsledné riziko z prediktivního modelu (SCORE) je nutné upravit koeficientem 1,5 u všech RA.
6. U všech pacientů s RA by mělo být provedeno UZ vyšetření karotid.
7. Je doporučena úprava životního stylu: dieta, pohybový režim, přestat kouřit.
8. Intervence a terapie kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo již manifestního onemocnění má následovat národní doporučení pro běžnou populaci.
9. NSA a koxiby by měly být předepisovány s opatrností.
10. Glukokortikoidy by měly být podávány v co nejnižší dávce a co nejkratší dobu.

Pozn.: KV = kardiovaskulární; RA = revmatoidní artritida;
 AS = ankylozující spondylitida; PsA = psoriatická artritida;
 HDL = lipoprotein o vysoké hustotě.

Kardiovaskulární riziko by mělo být objektivizováno podobně jako v běžné populaci s použitím modelu SCORE, eventuálně pomocí národního modelu pro hodnocení kardiovaskulárního rizika. U pacientů s nízkou aktivitou nemoci stačí hodnocení jednou za 5 let, případně při každé změně terapie. Dosud žádná studie nepodpořila nutnost každoročního hodnocení rizika u RA (49, 99).

Klasický skórovací systém určený pro běžnou populaci v oboru revmatologie nestačí, protože nezahrnuje netradiční rizikové faktory (6). V roce 2013 byla vydána doporučení společné pracovní skupiny Americké kardiologické společnosti (ACC/AHA – American College of Cardiology and American Heart Association), která sice významně zvýšila počet pacientů s RA vhodných k zahájení terapie dyslipidemie, ale nezlepšila predikci 10letého rizika kardiovaskulárních příhod (100, 101).

Riziko kardiovaskulárního úmrtí při době trvání RA méně než dva roky je zvýšené 1,2x, zatímco u etablované RA až 1,9x (102). Pacienti s extraartikulární manifestací RA

a pozitivitou RF a aCCP mají zhruba 3,3x vyšší riziko kardiovaskulárního postižení (103, 104). Samotná pozitivita RF a/ nebo aCCP zvyšuje riziko kardiálních příhod a selhání 3x oproti séronegativním a aCCP negativním pacientům (105). Vzhledem k těmto zjištěním je doporučeno výsledné skóre násobit koeficientem 1,5, v původních doporučeních z roku 2010 pouze v případech, že pacient splňuje nejméně 2 ze 3 kritérií: trvání choroby více než 10 let, pozitivita RF a/nebo aCCP a přítomnost extraartikulární manifestace. Dle některých studií se koeficient 1,5 ukázal jako nedostatečný (106), proto bylo navrženo přidání neinvazivních vyšetření jako CIMT či ABI k detekci subklinické aterosklerózy u asymptomatických pacientů ve středním riziku dle SCORE (1–4 %) (107–109). Výběr metody záleží na zkušenostech vyšetřujícího a technickém vybavení (49). Vzhledem ke zjištěné přítomnosti subklinické ATS i u pacientů s časnou RA je nově doporučeno koeficient 1,5 aplikovat u všech pacientů s touto diagnózou neohledně na dříve určená kritéria (99).

Včasná diagnóza kardiovaskulárního postižení umožňuje rychlý a adekvátně razantní zásah v rámci primární prevence. V běžné praxi většinou stačí alespoň důsledné a pravidelné monitorování krevního tlaku a stanovení plazmatických lipidů v rámci ambulantní kontroly. Léčba rizikových faktorů u RA (hypercholesterolemie, hypertenze, obezity, závislosti na tabáku) se řídí stejnými postupy jako v běžné populaci (38, 41, 49).

Prevence či zmírnění kardiovaskulárních komorbidit spočívá ve třech hlavních přístupech: nefarmakologickém, farmakologickém a těsné kontrole aktivity revmatické choroby. Zanechání kouření i pravidelné cvičení dle možností pacienta mají prokázány příznivý efekt na kardiovaskulární systém (38, 41, 49).

Z farmakologických intervencí jde především o snížení krevního tlaku a kontrolu lipidogramu. Cílové hladiny LDL u RA by měly být nižší než hranice stanovená pro běžnou populaci, současně by se měla zvážit preventivní antiagregační terapie. Statiny a inhibitory ACE, eventuálně blokátory angiotenzinu II jsou preferovány pro své potenciální protizánětlivé účinky (33, 38, 41). Kontrolovaná studie s atorvastatinem u RA prokázala nejen významné snížení celkového cholesterolu (cCH) a LDL, ale i zmírnění aktivity choroby (110). Kardioprotektivní terapie by měla být zahájena v případě překročení hraniční hodnoty rizika stanovené skórovacími systémy. Intervence by měla být prováděna dle postupů národních doporučení.

Ke snížení kardiovaskulárního rizika je nutná adekvátní kontrola aktivity nemoci (časná a efektivní), nejlépe s použitím inhibitorů TNF- α a MTX, u kterých byla nezávisle prokázána asociace se snížením kardiovaskulárního rizika (48, 111–115). Efektivní terapie zlepšuje fyzický stav a kondici, což umožňuje zvýšit fyzickou aktivitu a snížit riziko hypertenze, obezity či diabetu (důležitých determinant kardiovaskulárního rizika) (38).

Zároveň je třeba brát v úvahu možné nežádoucí účinky medikace na kardiovaskulární systém. Pro specifické situace, jakými jsou srdeční selhání či akutní koronární syndrom, byla doporučení EULAR upravena tak, že by se anti-TNF- α preparáty neměly podávat pacientům s těžkým srdečním selháním, dysfunkcí levé komory či akutní fázi koronárního syndromu (49). Pozornost je nutné věnovat nesteroidním antiflogistikům. NSA mohou zhoršit hypertenzi a renální funkce a jejich dlouhodobé užívání zvyšuje kardiovaskulární mortalitu (116).

Nízké dávky glukokortikoidů (< 10 mg denně) zřejmě nezvyšují kardiovaskulární riziko, i když jedna studie prokázala vyšší incidenci infarktu myokardu a cévní mozkové příhody CMP při dávce 6–10 mg na den u RF pozitivních pacientů (117). Proto EULAR doporučuje podávat glukokortikoidy co nejkratší dobu (jako přemostující terapii) v co nejnižší dávce (38, 99).

ZÁVĚR

Kardiovaskulární komorbidity na podkladě akcelerované aterosklerózy u pacientů s chronickými systémovými nemocemi jsou významným faktorem ovlivňujícím prognózu. Existuje široká evidence o zvýšení tohoto rizika u nejčastějších revmatických chorob (RA, SLE) a rostoucí počet studií dokládajících podobný stav u vzácnějších nemocí.

Vzhledem k potřebě kontroly kardiovaskulárního rizika u specifické skupiny, jakou jsou pacienti se systémovými závažnými chorobami, byly Evropskou ligu proti revmatismu publikovány oficiální doporučené postupy, následně revidované s ohledem na nové poznatky o účinnosti a adekvátnosti těchto doporučení a zkušenosti z praxe. Zahrnuta je rovněž specifická imunosupresivní terapie a její vliv na kardiovaskulární rizika, například zlepšení funkčnosti u pacientů s revmatickým onemocněním po aplikaci biologické léčby umožňuje zlepšení kardiovaskulární výkonnosti a může být mimo jiné jedním z faktorů důležitých při hodnocení biologické léčby.

Strategie prevence u pacientů splňujících kritéria pro zahájení cílené terapie k redukci rizikových faktorů vyžaduje pravidelné monitorování a kontrolu této skupiny pacientů. I přes to, že zodpovědnost za sledování kardiovaskulárního rizika u revmatických pacientů byla předána dle nových doporučení z roku 2016 do rukou revmatologa, měla by ideálně probíhat spolupráce praktického lékaře, revmatologa i kardiologa.

Poděkování

Tato práce vznikla za podpory grantu AZV 16-33574A a za podpory MZ ČR – Institucionální podpora, Konceptní rozvoj výzkumné organizace č. MZO 023728.

Seznam použitých zkratk

ACCF	American College of Cardiology Foundation
aCCP	protilátky proti citrulinovaným peptidům
ACE	angiotenzin konvertující enzym
AHA	American Heart Association
ANA	antinukleární protilátky
anti-β2GPI	protilátky proti beta-2-glykoproteinu
APA	antifosfolipidové protilátky
apo-A1	apolipoprotein A1
apo-B	apolipoprotein B
AS	ankylozující spondylitida
cCH	celkový cholesterol
CIMT	tloušťka intimy-médie společných karotid
COMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
csDMARDs	konvenční syntetické choroby modifikující antirevmatické léky
EULAR	European League Against Rheumatism
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě
hsp60	heat shock protein 60
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IZM	idiopatické zánětlivé myopatie

LDL	lipoprotein o nízké hustotě
Lp(a)	lipoprotein a
MRI	magnetická rezonance
MTX	methotrexát
NSA	nesteroidní antirevmatika
oxLDL	oxidovaný lipoprotein o nízké hustotě
PET	pozitronová emisní tomografie
PsA	psoriatická artritida
RA	revmatoidní artritida
RF	revmatoidní faktor
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation
SLE	systémový lupus erythematoses
Ssc	systémová sklerodermie
TAG	triglyceridy
TEE	transezofageální echokardiografie
TNF-α	tumor nekrotizující faktor alfa
TTE	transthorakální echokardiografie

Literatura

- Libby P, Lichtman AH, Hansson GK.** Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 2013 Jun 27; 38(6): 1092–1104.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R et al.** Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15; 380(9859): 2197–2223.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul; 217(1): 3–46.
- Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 21; 352(16): 1685–1695.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB.** Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991 Jan; 121(1 Pt 2): 293–298.
- Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT et al.** Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nature reviews Rheumatology* 2012 Apr; 8(4): 224–234.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al.** C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010 Jan 9; 375(9709): 132–140.
- Paul A, Yeh ET, Chan L.** A proatherogenic role for C-reactive protein in vivo. *Curr Opin Lipidol* 2005 Oct; 16(5): 512–517.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J.** C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001 Mar 6; 103(9): 1194–1197.
- Kim SH, Lee CK, Lee EY et al.** Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004 Jul; 24(4): 230–233.
- Lopez-Mejias R, Genre F, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA.** Autoantibodies and biomarkers of endothelial cell activation in atherosclerosis. *Vasa* 2014 Mar; 43(2): 83–85.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis.** Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009 Dec 1; 54(23): 2129–2138.
- Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 Sep; 32(9): 2045–2051.
- Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C.** Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 297–329.
- Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, Shemesh J et al.** Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. *Cardiology* 2001; 95(1): 20–24.
- Inoue T, Uchida T, Kamishirado H et al.** Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1; 37(7): 1871–1876.

- 17. Kobayashi K, Lopez LR, Matsuura E.** Atherogenic antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun; 1108: 489–496.
- 18. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z et al.** Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997 Mar; 107(3): 569–573.
- 19. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC.** Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006 Mar; 5(3): 195–201.
- 20. Gurlek A, Ozdol C, Pamir G et al.** Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2005 Jul; 46(4): 631–638.
- 21. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K et al.** Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005; 14(9): 736–741.
- 22. Grainger DJ, Bethell HW.** High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002 Feb; 61(2): 110–114.
- 23. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS et al.** Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol* 2009 Nov; 36(11): 2462–2469.
- 24. Majka DS, Chang RW.** Is preclinical autoimmunity benign? The case of cardiovascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2014 Nov; 40(4): 659–668.
- 25. Payne RA.** Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Sep; 74(3): 396–410.
- 26. D'Agostino RB sr., Vasan RS, Pencina MJ et al.** General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12; 117(6): 743–753.
- 27. Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD.** Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006 Jun; 29(6): 1231–1236.
- 28. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun; 24(11): 987–1003.
- 29. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al.** 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010 Dec 21; 122(25): 2748–2764.
- 30. Wasko MC.** Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004 Mar; 16(2): 109–113.
- 31. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y.** Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases—mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009 Aug; 37(1): 20–28.
- 32. Amaya-Amaya J, Montoya-Sanchez L, Rojas-Villarraga A.** Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 367359.
- 33. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE et al.** Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol* 2015 Mar; 12(3): 168–176.
- 34. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS et al.** Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in Latin America. *Arthritis* 2012; 2012: 371909.
- 35. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V et al.** Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011 Oct; 10(12): 773–778.
- 36. Husni ME.** Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015 Nov; 41(4): 677–698.
- 37. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP et al.** Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009 Mar; 68(3): 367–372.
- 38. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al.** EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Feb; 69(2): 325–331.
- 39. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A et al.** Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jan; 47(1): 72–75.
- 40. Hallgren R, Berne C.** Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983; 213(5): 351–355.
- 41. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD.** Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Dec; 11(12): 693–704.
- 42. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S et al.** Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011 Apr; 31(4): 451–456.
- 43. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al.** Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011 Nov 1; 108(9): 1362–1370.
- 44. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al.** Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011 Mar; 50(3): 518–531.
- 45. Roubille C, Richer V, Starnino T et al.** The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015 Mar; 74(3): 480–489.
- 46. Daen CI, Duny Y, Barnetche T et al.** Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun; 71(6): 862–868.
- 47. Antohe JL, Bili A, Sartorius JA et al.** Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Feb; 64(2): 215–221.
- 48. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register.** Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007 Sep; 56(9): 2905–2912.
- 49. Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S et al.** Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Aug; 44(1): 1–8.
- 50. Kaneko Y, Takeuchi T.** A paradigm shift in rheumatoid arthritis over the past decade. *Intern Med* 2014; 53(17): 1895–1903.
- 51. Firestein GS.** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003 May 15; 423(6937): 356–361.
- 52. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE et al.** Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009 Sep; 68(9): 1395–1400.
- 53. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O et al.** Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013 Jul; 65(7): 1719–1724.
- 54. Chung CP, Oeser A, Avalos I et al.** Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(6): R186.
- 55. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al.** Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005 Nov 22; 112(21): 3337–3347.
- 56. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y et al.** Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 May; 67(5): 724–725.
- 57. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT et al.** Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb; 66(2): 184–188.
- 58. Munro R, Morrison E, McDonald AG et al.** Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997 Jun; 56(6): 374–377.
- 59. Park YB, Choi HK, Kim MY et al.** Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002 Aug 15; 113(3): 188–193.
- 60. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ et al.** Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep; 62(9): 842–845.
- 61. Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G et al.** Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 Feb; 32(2): 252–255.
- 62. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J et al.** Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients

- with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006 Dec; 33(12): 2440-2446.
- 63. Popa C, Netea MG, Radstake T et al.** Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb; 64(2): 303-305.
- 64. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES et al.** Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R82.
- 65. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR et al.** Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov; 66(11): 1503-1507.
- 66. Peters MJ, Vis M, van Halm VP et al.** Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Jul; 66(7): 958-961.
- 67. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ et al.** Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part I: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995 Jun 15; 122(12): 940-950.
- 68. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, 3rd et al.** Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the anti-phospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995 Jul 1; 123(1): 42-53.
- 69. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J et al.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb; 67(2): 195-205.
- 70. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH.** The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Aug; 43(1): 77-95.
- 71. de Carvalho JF, Bonfa E, Borba EF.** Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev* 2008 Jan; 7(3): 246-250.
- 72. Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al.** Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 Dec 18; 349(25): 2399-2406.
- 73. Plazak W, Gryga K, Milewski M et al.** Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011 Aug; 20(9): 936-944.
- 74. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I et al.** Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(2): R46.
- 75. Ogdie A, Weiss P.** The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015 Nov; 41(4): 545-568.
- 76. Mok CC, Ko GT, Ho LY et al.** Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Feb; 63(2): 195-202.
- 77. Oliviero F, Sfriso P, Baldo G et al.** Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Jan-Feb; 27(1): 79-83.
- 78. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM et al.** Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007 Feb; 36(4): 203-209.
- 79. Angel K, Provan SA, Gulseth HL et al.** Tumor necrosis factor- α antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 2010 Feb; 55(2): 333-338.
- 80. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA et al.** A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology* 2004 May; 43(5): 596-602.
- 81. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM.** Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007 Sep; 6(8): 520-523.
- 82. Belch JJ, McSwiggan S, Lau C.** Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology* 2008 Oct; 47(Suppl. 5): v16-17.
- 83. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CG.** Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology* 2008 May; 47(5): 578-583.
- 84. Belloli L, Carlo-Stella N, Ciocia G et al.** Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008 Jul; 47(7): 1070-1072.
- 85. Sulli A, Ghio M, Bezante GP et al.** Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004 Apr; 43(4): 505-509.
- 86. Bartoli F, Blagojevic J, Bacchi M et al.** Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun; 1108: 283-290.
- 87. Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J.** Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1998 Aug; 57(8): 476-479.
- 88. Szucs G, Timar O, Szekanez Z et al.** Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology* 2007 May; 46(5): 759-762.
- 89. Borba EF, Borges CT, Bonfa E.** Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatology international* 2005 Jun; 25(5): 379-383.
- 90. Herrick AL, Illingworth KJ, Hollis S et al.** Antibodies against oxidized low-density lipoproteins in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001 Apr; 40(4): 401-405.
- 91. Fatini C, Guiducci S, Abbate R, Matucci-Cerinic M.** Vascular injury in systemic sclerosis: angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Curr Rheumatol Rep* 2004 Apr; 6(2): 149-155.
- 92. Bohan A, Peter JB.** Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975 Feb 13; 292(7): 344-347.
- 93. Bohan A, Peter JB.** Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975 Feb 20; 292(8): 403-407.
- 94. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T.** An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015 May; 51(5): 638-656.
- 95. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al.** Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Aug; 44(1): 63-67.
- 96. Linos E, Fiorentino D, Lingala B et al.** Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R7.
- 97. de Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK.** Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 May; 65(5): 793-799.
- 98. Limaye VS, Lester S, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ.** Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus. *Int J Rheum Dis* 2010 May; 13(2): 132-137.
- 99. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al.** EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2016 Oct 3; pii: annrheumdis-2016-209775 [Epub ahead of print].
- 100. Kawai VK, Chung CP, Solus JF et al.** The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores. *Arthritis Rheumatol* 2015 Feb; 67(2): 381-385.
- 101. Tournadre A, Tatar Z, Pereira B et al.** Application of the European Society of Cardiology, Adult Treatment Panel III and American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for cardiovascular risk management in a French cohort of rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2015 Mar 15; 183: 149-154.
- 102. Ward MM.** Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001 Jun; 44(6): 1467-1469.
- 103. Innala L, Moller B, Ljung L et al.** Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(4): R131.
- 104. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ et al.** The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol* 2011 Aug; 38(8): 1601-1606.
- 105. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I et al.** Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Apr 15; 61(4): 419-424.
- 106. Gomez-Vaquero C, Robustillo M, Narvaez J et al.** Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol* 2012 Jan; 31(1): 35-39.
- 107. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al.** 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010 Dec 14; 56(25): e50-103.
- 108. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D et al.** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012 Aug; 60(2): 556-562.

109. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 Feb; 21(2): 93–111; quiz 189–190.

110. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Jun 19; 363(9426): 2015–2021.

111. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002 Apr 6; 359(9313): 1173–1177.

112. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 Jul; 32(7): 1213–1218.

113. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): R151.

114. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30.

115. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998 Jun; 25(6): 1072–1077.

116. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y et al. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011 Jul; 124(7): 614–620.

117. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011 Jan; 78(1): 23–30.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Sabína Oreská

Revmatologický ústav

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Tel.: 721 343 383

e-mail: oreska.sab@gmail.com

RECENZE

Vybrané kapitoly z intenzivní péče

Bartůněk P, Jurásková D, Heczková J, Nalos D (eds.). Grada Publishing, Praha, 2016, 713 + 39 s.



Obsáhlá publikace, na níž se podílelo 92 (!) autorů (z toho 59 lékařů), je první komplexní učebnicí intenzivní medicíny pro nelékařské profese. Byla vytvořena především pro navazující magisterské studium oboru Intenzivní medicína na 1. lékařské fakultě UK, ale nepochybně po ní sáhnou i mnozí další, lékaře „neintenzivních“ oborů nevyjímaje.

Záběr učebnice je impozantní, od historie a vymezení oboru

přes řadu kapitol obecných (jak diagnosticky zaměřených, tak i popisujících hlavní léčebné postupy) a speciálních (oborově zaměřených včetně problematiky intoxikací, šokových stavů a nozokomiálních infekcí) až po problematiku akutní péče o dětské pacienty. „Vybrané kapitoly“ tedy rozhodně neznamenají, že některá oblast medicíny byla vynechána. Snad tím editoři naznačují, že vzhledem k zaměření učebnice nebude tak důkladně probírána problematika léčby, avšak pokud mohu posoudit, v některých případech jsou uváděny nejen léčivé přípravky, ale i jejich dávkování (namátkou myxedémové kóma nebo, což je pochopitelnější, hypoglykemické a diabetické kóma).

Kniha je velmi kvalitně vypravena, obsahuje téměř dvě stovky barevných obrázků a schémat a téměř stovku tabulek. Co mne ovšem vyděsilo, je seznam zkratk, obsahující

kolem 500 položek! Mezi zkratky jsou zařazeny i zcela běžná označení chemických prvků (navíc nesprávně – Cl je chlor, nikoli chloridy), všeobecně známé zkratky mezinárodních organizací (NATO, WHO), dokonce zkratky titulů a funkcí (prim., doc. a MUDr.)! Zkratka PE, která má (bohužel) řadu běžných významů (prostataktomie, pneumonektomie, plicní embolie aj.), zde kupodivu znamená polyetylén... V některých případech téměř 15stránkového seznamu vůbec nejde o zkratky (LATEX, CAVE, SONO), jinde chybí vysvětlení jednoho z písmen zkratky (TRALI – chybí výraz acute). Vrcholem zkratkového excesu je dvojí (!) vysvětlení zkratky BMI (kromě body mass index také biomedicínský inženýr, ať si každý vybere). Není v silách recenzenta posoudit, kde, kolikrát a zda vůbec všechny tyto zkratky byly použity, na druhou stranu zcela nestandardní a nesrozumitelná zkratka „LTBR sk“ je sice na str. 681 vysvětlena v textu, v seznamu však uvedena není. V každém případě by o hodně méně bylo stále až dost.

Sporných pojmů, vysvětlení či detailů je možné nalézt více: pojem „mikrosymptomatologie“ jsem ke svému překvapení vygoogloval, ale považuji jej za matoucí; oligosymptomatologii lze stěžejně vysvětlit tím, že „příznaků je méně“ (méně než kolik?). Proč je zmíněna mezinárodní akreditace, ale nikoliv mnohem častější akreditace českou Spojenou akreditační komisí? Proč není plně uvedeno pracoviště prof. Jiřího Beneše, když zrovna on má jmenovce lišícího se jen titulem doktora přírodních věd navíc?

To jsou jen velmi namátkové postřehy, které však nic nemění na podstatě věci – rozsáhlý autorský kolektiv, v naprosté převaze z 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice, a pořadatelé zvláště, spolu recenzentem, konzultanty a samozřejmě nakladatelstvím, přivedli na svět vskutku monumentální dílo (nejen hmotností – 1500 g), které sice nelze dát do kapsy, ale na každém pracovišti by se mohlo a mělo stát užitečnou a nejspíše i nepostradatelnou pomůckou pro každodenní praxi.

Petr Sucharda

Ceny předsednictva ČLS JEP za nejlepší vědecké práce za rok 2015



V úterý 11. října 2016 se v Rytířském sále Valdštejnského paláce v Praze již tradičně uskutečnilo předání cen předsednictva České lékařské společnosti J. E. Purkyně za rok 2015. Slavnostního odpoledne se zúčastnil a ceny osobně předával předseda Senátu Parlamentu České republiky Milan Štěch spolu s předsedou ČLS JEP prof. MUDr. Štěpánem Svačinou, DrSc., a dalšími členy předsednictva ČLS JEP.

Ceny se udělují ve dvou kategoriích: původní vědecké práce a práce významným způsobem ovlivňující zdravotní péči nebo přenášející vědecké poznatky do lékařské práce.

Z monografií byly oceněny publikace:

Ondřej Slabý et al.: Molekulární medicína. Galén, Praha, 2015.

Alois Martan, Jaromír Mašata, Kamil Švabík et al.: New surgical techniques and medical treatment in urogynecology: Treatment of stress urinary incontinence, pelvic floor defects, and overactive bladder in women. Maxdorf, Praha, 2015.

Pavel Němec, Veronika Löfflerová, Bohdan Kousal: Optická koherenční tomografie. Klinický atlas sítnicových patologií. Mladá fronta, Praha, 2015.

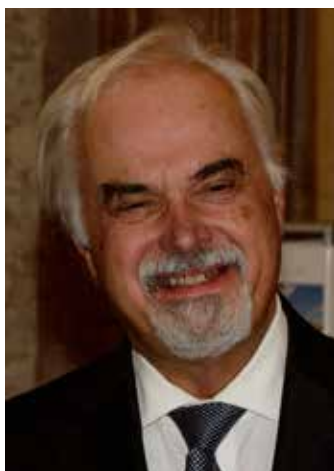
V kategorii časopiseckých prací byla oceněna studie:

Školoudík D, Kuliha M, Hrbáč T, Jonszta T, Herzig R: Sonolysis in prevention of brain infarction during carotid endarterectomy and stenting (SONOBUSTER). A randomized controlled trial. Eur Heart J 2016 Oct 21; 37 (40): 3096–3102. Epub 2015 Sep 28, pii: ehv492.

Gratulujeme!

redakce

70 let profesora Vladimíra Paličky



V červenci oslavil 70. narozeniny místo předseda České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c. Narodil se v Prostějově, vystudoval Lékařskou fakultu Univerzity Palackého v Olomouci, obor všeobecné lékařství, promoval sub auspiciis v roce 1970. Po dlouholeté praxi v nemocnici v Bruntálu na interním a chirurgickém oddělení a na oddělení klinické biochemie

přesídlil roku 1984 do Hradce Králové. Postupně složil atestace 1. a 2. stupně z klinické biochemie (1974, 1977), atestaci z endokrinologie (2001) a klinické osteologie (2011). Kandidátem lékařských věd se stal v roce 1985 prací „Vedlejší metabolické účinky hormonální antikoncepce“. V oboru klinické biochemie se habilitoval roku 1990, ve vnitřním lékařství v roce 2000, profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. V roce 2008 získal titul doctor honoris causa na univerzitě v maďarské Pécsi.

V letech 2003–2010 byl děkanem Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a od letošního srpna je ředitelem Fakultní nemocnice Hradec Králové. V obou těchto institucích zastával řadu funkcí. Byl členem výkonného výboru Mezinárodní společnosti klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC) a též jejím místopředsedou, je také členem Evropského výkonného výboru AMSE (Association of Medical Schools in Europe). Publikoval více než 450 původních vědeckých prací v českém i zahraničním odborném písemnictví, včetně kapitol v monografiích. Je řešitelem a spoluřešitelem několika desítek výzkumných úkolů a grantů.

Prof. Palička se významně zasloužil o ČLS JEP, jejímž členem je od roku 1970 a místopředsedou od roku 2003. Výčet jeho funkcí v našich společnostech by byl dlouhý. Byl předsedou a dnes je čestným předsedou České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, předsedou Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP a členem výboru Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP.

ČLS JEP mu udělila u příležitosti jeho jubilea jednu z nejvyšších svých poct – zlatou pamětní medaili Jana Evangelisty Purkyně, která mu byla předána na 19. kongresu slovenských a českých a osteologů letos v září v Žilině. Do dalších let přejeme prof. Vladimíru Paličkovi hodně zdraví i manažerských a vědeckých úspěchů.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.,
předseda ČLS JEP
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.,
vědecký sekretář ČLS JEP

Životní jubileum prof. MUDr. Rostislava Kodouska, DrSc.



Rostislav Kodousek se narodil 1. července 1926 ve Žďáru nad Orlicí. V roce 1951 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po studiích nastoupil jako odborný asistent na Katedru patologie LF UK v Hradci Králové – u profesora Antonína Fingerlanda pracoval jako pomocná síla již v době totálního nasazení za druhé světové války. Zabýval se především problematikou histopatologické laboratorní metodiky a začal se seznamovat s tehdy pro něj novými obory jako anatomie, histologie, mikroskopická a laboratorní technika, které se staly jeho celoživotním osudem.

Po krátkém pobytu v Hradci Králové působil od roku 1953 na Katedře patologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Roku 1962 zde obhájil kandidátskou práci „Histochemie lidské hypofyzy“ a v roce 1966 habilitoval s tématem „Patologie a histochemie střevních karcinoidů“. Titul DrSc. získal na Karlově Univerzitě v Praze v roce 1979 a v roce 1982 byl jmenován profesorem. V letech 1974–1994 zastával funkci přednosty Ústavu patologie LF UP. Dlouhé roky byl členem výboru Společnosti českých (dříve československých) patologů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a zakladatelem a předsedou cytodiagnostické komise Společnosti českých patologů. Absolvoval přednáškové pobyty na významných zahraničních pracovištích v Lipsku, Malmö, Schwerinu, Bonnu, Vídni a dalších.

Odborně se prof. Kodousek soustředil na problémy obecné etiologie a patogenese, kde stále patří k našim předním odborníkům v oblasti histologické diagnostiky infekčních a parazitárních onemocnění. V roce 1963 stál u průkazu bakteriálního etiologického agens Whippleovy nemoci, původně považované za metabolickou lipodystrofii. Úspěchem, kte-

rým si v roce 1970 zasloužil mimořádnou pozornost vědecké komunity, byl významný objev nové nozologické jednotky v medicíně – diseminované granulomatózní adiaspiromykózy plic u člověka.

Rostislav Kodousek byl zakladatelem Výzkumné laboratoře histochemie, která představovala po dlouhá léta špičku nejen v Československu. Přispěl významnou měrou k rozvoji metodické základny histochemie, stal se autorem více než 30 prací popisujících a zavádějících nové metody detekce glycidů, lipidů, enzymů, stopových prvků aj. ve tkáních. Během své lékařské a vědecké kariéry vchoval řadu lékařů, kteří pokračovali v jeho stopách. Mnoho let byl také předsedou oborové rady patologie a soudní lékařství na LF UP.

Je autorem více než 265 původních a přehledových prací a knih. Dále publikoval více než 50 abstraktů z různých typů prezentací na vědeckých kongresech u nás i v zahraničí. Velkou měrou se podílel a stále podílí na rozvoji lidského poznání, je autorem řady prioritních prací, které posunuly lékařskou vědu a praxi významně kupředu. Jeho činnost přesahuje hranice České republiky. V letech 1961, 1971 a 1975 získal Cenu ministra zdravotnictví za mimořádně úspěšné řešení významných výzkumných projektů, v letech 1986 a 2006 byla jeho práce oceněna udělením Zlatých medailí UP za zásluhy a v roce 2006 také Ceny města Olomouce. V roce 2011 mu byla udělena Zlatá pamětní medaile ČLS JEP za jeho dlouholetou pedagogickou i vědeckovýzkumnou činnost vedoucí k dosažení prioritních výsledků s celosvětovým významem, jeho významný přínos pro rozvoj výuky medicíny v ČR i jeho příspěvek ke zvýšení věhlasu lékařského stavu.

prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.,

Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc



Jubilanti

V listopadu 2016 se dožívají významného jubilea následující členky a členové České lékařské společnosti JEP.

90 let

doc. MUDr. Emil Černý, CSc., Brno
MUDr. Vlasta Vitulová, CSc., Brno

85 let

MUDr. Josef Havlík, Karlovy Vary
prof. MUDr. Olga Hníková, CSc., Praha
PhMr. Alena Hrubá, CSc., Praha
MUDr. Georgi Markov, České Budějovice
MUDr. Ján Mokriš, Praha
prof. MUDr. Stanislav Němeček, DrSc., Hradec Králové
Jarmila Ortová, Sobotka
prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín
doc. MUDr. Vlasta Seidlová, DrSc., Olomouc
MUDr. Jan Skácel, CSc., Ostrava
MUDr. Jitka Talacková, Praha
doc. MUDr. Mojmír Zelený, CSc., Praha

80 let

MUDr. Hana Hortová, Lanškroun
MUDr. Karel Kalla, Pelhřimov
MUDr. Jiří Ondruš, Ostrava
MUDr. Iva Petrová, Brno
MUDr. Jan Ševčík, Teplice
MUDr. Pavel Veselý, CSc., Praha

MUDr. Květuše Vítová, Praha
MUDr. Marie Voženílková, Praha

75 let

MUDr. Karla Beranová, Hradec Králové
MUDr. Jana Černá, Praha
MUDr. Jindra Dufková, Velhartice
MUDr. Josef Kabrhel, Pardubice
MUDr. Marie Kapišková, Havlíčkův Brod
MUDr. Heidelinde Koptíková, Liberec
MUDr. Zdeněk Koubek, Litoměřice
prim. MUDr. František Koukolík, DrSc., Praha
MUDr. Jiří Krahula, Brno
MUDr. Jana Ledvinová, Brno
MUDr. Josef Mrázek, Chotíkov
MUDr. Anna Rovenská, Praha
MUDr. Bohumír Šimek, Kamenný Újezd
MUDr. Josef Štajner, Hradec Králové
MUDr. Jarmila Štefanová, Ostrava
MUDr. Zdeněk Tomšej, Frýdek-Místek
MUDr. Marcela Tylečková, Frýdek-Místek
MUDr. Jana Vondráčková, Trhové Sviny
Hana Žídková, Praha

Gratulujeme!

Zemřel prof. MUDr. PhDr. Eugen Strouhal, DrSc.



V letošním druhém čísle ČLČ jsme uveřejnili obsáhlé laudatio k 85. narozeninám profesora Eugena Strouhala, doyena českých antropologů a paleopatologů. Nyní přichází smutná zpráva – pan profesor zemřel dne 20. října 2016.

Do dějin české vědy se nesmazatelně zapsal svými výzkumy v Abusíru u Káhiry a zejména v Núbii

v rámci Mezinárodní akce na záchranu núbijských památek UNESCO (1961, 1964, 1965). V letech 1968–1990 byl v politické

nemilosti, v té době mj. pracoval na egyptských sbírkách Náprstkova muzea. V roce 1973 se v americkém Detroitu stal jediným evropským zakladatelem paleopatologické asociace a tento nový obor spolu s prof. Vyhnaněkem a doc. Stloukalem zavedl též u nás. Teprve po změně politických poměrů se mohl vrátit zpět na Univerzitu Karlovu, do Ústavu dějin lékařství 1. lékařské fakulty UK, kde přednášel nejen pro posluchače lékařství, ale též pro antropology z Přírodovědecké fakulty a pro egyptology. Aktivně působil v redakčních radách několika vědeckých časopisů.

Nejznámější z více než tisíce publikací a vědeckých sdělení jsou „Život starých Egyptanů“ (kniha vyšla v 9 jazycích ve 12 státech, vč. USA a Japonska) a trilogie „Lékařství starých Egyptanů“, jehož 3. díl pan profesor teprve připravoval. Byl čestným členem 6 zahraničních a 4 domácích vědeckých společností a za svou činnost byl oceněn 8 pamětními medailemi, včetně zlaté medaile Jana Evangelisty Purkyně za celoživotní dílo.

redakce

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ (LISTOPAD – PROSINEC 2016)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.
Více informací: www.scl-praha.cz

SLAVNOSTNÍ VEČER SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE VEČER UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE K 17. LISTOPADU 14. listopadu 2016

- Studium na Univerzitě Karlově v roce 2016 – od tradice po nejnovější trendy

DIVIŠŮV VEČER 2. CHIRURGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN

21. listopadu 2016

Moderní kardiiovaskulární chirurgie

- Lindner J. Úvod – 95. let II. chirurgické kliniky
- Nižnanský M. Vzácná příčina prekapilární plicní hypertenze
- Slautin A. Získaný zkrat mezi aortou a pravou síní
- Svobodová A. Pozdní komplikace kanylace centrálního žilního systému
- Novotný R. Chirurgická resekce aortálního stentgraftu pro endovaskulárně neřešitelný uzávěr
- Lainková R. Vzácná komplikace endovaskulární intervence brachiálním přístupem
- Salmay M. Ruptura kryoprezervovaného allotransplantátu v aorto-ilické oblasti
- Lukáč P. Pulmonální AV malformace jako příčina paradoxní embolizace u 50leté pacientky

EISELTŮV VEČER 1. INTERNÍ KLINIKY 1. LF UK A VFN

28. listopadu 2016

Imunologie v hematologii

- Trněný M. 145 let první české interní kliniky
- Klener P. Principy imunoterapie
- Válková V. Alogenní transplantace jako příklad imunoterapie
- Pytlík R. Monoklonální protilátky v léčbě hematologických malignit
- Otáhal P. Vakcinace a chimerické antigenní receptory
- Kořen J. Blokátory kontrolních imunitních bodů v hematologii
- Špička I. Imidy, mechanismus účinku a jejich použití

THOMAYEROVA PŘEDNÁŠKA – SLAVNOSTNÍ VEČER SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE

5. prosince 2016

- Svoboda J. Imunologie očima klinika

PŘEDVÁNOČNÍ VEČER SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE

12. prosince 2016

- Hlinský M. Fenomén Shakespeare

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-SEPTONEX

ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA: Carbetopendecini bromid 5 mg (0,1 %) v 5 g masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba akutních a chronických nehnisavých konjunktivit a blefaritid, stavy po extrakci cizích tělísek z rohovky, poúrazové infikované eroze rohovky. Oční masti je vhodná pro dospělé i pro děti. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dospělým i dětem se Ophthalmol-Septonex aplikuje 3–5× denně do spojivkového vaku, event. na kůži víček, maximálně po dobu 14 dnů. Při současném léčbě kapkami se mast obvykle používá na noc. Po aplikaci oční masti nechat ošetřené oko 2–3 minuty zavžené, aby se léčivá látka mohla vsřebat. Při aplikaci více masti je nutné mezi jejich podáním nechat interval nejméně 10 minut. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Snížená tvorba slz (keratoconjunctivitis sicca). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek Ophthalmol-Septonex lze krátkodobě použít i v době gravidity a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Bezprostředně po aplikaci masti dochází přechodně ke zmenšenému vidění, které ve velmi krátké době odezní. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Frekvence výskytu nelze z dostupných údajů určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neznámo. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávat při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/532/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 19. 2. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je volně prodejný. Pro tento léčivý přípravek nebyly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-FRAMYKOIN

ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA: Bacitracinum zincum 1 250 m.j., neomycini sulfas 26 mg (neomycinum 1 000 m.j./mg 16,5 mg) v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Používá se u dětí i dospělých k léčbě akutní infekční konjunktivitidy, blefaritidy, novorozenecké purulentní konjunktivitidy, keratitidy, ulcus corneae, infikované eroze rohovky, dakryocystitidy, blefarokonjunktivitidy, hordoola, na konci operačního výkonu jako prevence zánětlivých komplikací. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Aplikovat do postiženého oka pravidelně každé 3–4 hodiny, po aplikaci masti do oční štěrbiny nechat zavžené oko na 2–3 minuty, aby účinné substance neodtekla se slzami a mohla se vsřebat. Při aplikaci dvou či více očních mastí je nutné mezi jejich použitím nechat uplynout alespoň 10 minut. Léčba má trvat minimálně 3–5 dní. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Mast se nemá aplikovat na rozsáhlé erodované nebo mokvající plochy (možnost resorpce a vzniku toxických projevů). Není vhodná pro léčbu chronických konjunktivitid a nemá se používat jednorázově, např. po extrakci cizích tělísek, pro možnost vzniku hypersenzitivní. Po dobu léčby přípravkem není vhodné používání kontaktních čoček. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek lze používat v těhotenství a při kojení, a to pouze při vážných infekcích. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Bezprostředně po aplikaci masti dochází přechodně ke zmenšenému vidění, které ve velmi krátké době odezní. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Frekvence výskytu NÚ nelze určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Při rozsáhlejší vsíběání masti hrozí riziko ototoxicity a nefrotoxicity. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/527/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 22. 1. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-AZULEN

ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA: Guaiazulenum 7,5 mg v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba drobných poranění spojivky, rohovky a víček, zejména rohovkových erozí, po poleptání a popálení rohovky, k urychlení epitelizace rohovky (po odstranění cizích tělísek). Mast je vhodná pro dospělé i pro děti. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Oční mast se u dospělých i dětí aplikuje do spojivkového vaku nebo na kůži víček a okolí oka 3–5× za den až do úplného zhojení defektu. Je vhodná pro aplikaci masti do oční štěrbiny nechat zavžené oko na 2–3 minuty, aby účinná substance neodtekla se slzami a mohla se vsřebat rohovku a spojivku. Při aplikaci dvou nebo více očních mastí je nutné mezi jejich použitím nechat uplynout alespoň 10 minut. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na guaiazulenum nebo na kterooukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na tuk z ovčí vlny (lanolin). Perforující poranění oka, nesměřá léze rohovky. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Neaplikuje se. **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek lze používat v průběhu gravidity a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Neaplikuje se. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Po aplikaci do spojivkového vaku může oční mast u citlivějších pacientů vyvolat přechodný pocit pálení. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Není reálné. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/526/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 18. 12. 2013. **VÝDEJ:** Přípravek je volně prodejný. Pro tento léčivý přípravek nebyly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-HYDROCORTISON LÉČIVA

ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA: Hydrocortisoni acetas 25 mg v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba alergických a zánětlivých onemocnění bulbárních i palpebrálních spojivek, rohovky a předního segmentu očního bulbu (např. keratitidy, iritidy, skleritidy, uveitidy apod.). Používá se též k léčbě alergických onemocnění sliznice nosu a kůže zevního zvukovodu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování je přísně individuální, délka terapie je několik dní až týdnů, výjimečně i měsíců. Dospělým, dospívajícím a dětem od 1 roku se obvykle několikrát denně aplikuje 1–2 cm dlouhý proužek masti do spojivkového vaku, nosního vchodu či zevního zvukovodu. Po aplikaci masti do spojivkového vaku je vhodné nechat zavžené oko na 2–3 minuty, aby léčivá látka neodtekla se slzami a mohla se vsřebat rohovku a spojivku. Při zahájení léčby aplikovat 4–5krát denně, při ústupu příznaků se četnost a velikost dávek postupně snižuje. U dětí od 1 roku lze podávat nejvýše 5 dní, obdobně u těhotných a kojících žen. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Podávání u dětí do 1 roku, při mykocitickém onemocněním očí i uší, při tuberkulóze (i jen v anamnéze) očí i uší, při akutní viroze, při keratitidě způsobené virem herpes simplex. Nepoužívat v ORL indikaci při otitis media chronica (i v anamnéze) a při perforaci ušního bubínku (možnost ototoxicity). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Zvážit poměr prospěchu a rizika je třeba při aplikaci do očí u katarakt, traumatických změn na rohovce, chronického glaukomu a u infekcí rohovky a spojivek. Zvláštní opatnosti je zapotřebí při použití přípravku u ušních akutních či chronických infekcí a u zánětů středouší, zvláště u dětí (riziko exacerbace a vznik sekundární infekce). Při nošení kontaktních čoček je zvýšené riziko infekce. Při dlouhodobé terapii pravidelně monitorovat nitrooční tlak, aby se zabránilo iatrogenickému glaukomatóznímu poškození zrakového nervu. Oftalmologické vyšetření má následovat po 2–3 týdnech chronické aplikace přípravku. Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Při současném používání hydrokortisonu a antiglaukomatik nebo anticholinergik může dojít ke zvýšení nitroočního tlaku. Přípravek lze kombinovat s antibiotiky. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** U lidí nebyly žádné poruchy zatím zjištěny ani v těhotenství, ani při kojení. Řádně kontrolované studie u žen však provedeny nebyly. V období těhotenství a při kojení lze přípravek při pečlivém zvážení poměru prospěchu u matky vůči riziku pro plod krátkodobě podávat. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Po aplikaci oční masti, pokud není zrak porušen základním onemocněním, dochází krátkodobě ke zmenšenému vidění (3–5 minut). **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Pálení, slzení či zrudnutí očí. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Nebylo dosud popsáno. Spolknutí očních mastí s obsahem kortikosteroidů nemá za následek závažnější nežádoucí účinky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/529/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 29. 1. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: DILURAN

ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA: Acetazolamidum 250 mg v jedné tabletě. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy, sacharosa. **INDIKACE:** Krátkodobá léčba glaukomu (s otevřeným úhlem i sekundárního), předoperační příprava u glaukomu s uzavřeným úhlem. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** U dospělých se podává v dávce 250–1 000 mg denně, tj. 1–4 tablety, rozdělené do 2–3 dávek při dávkování vyšším než 1 tableta denně. U dětí se podává 8–30 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Přípravek se užívá při jídle, zapíjí se douškem tekutiny. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Precitlivělost na sulfonamidy, stavy s deplecí natria a kalia, hyperchloremická acidóza, Addisonova choroba a selhání nadledvin, závažné choroby jater a ledvin, chronický nekongestivní glaukom s uzavřeným úhlem (acetazolamid může zhoršit zhoršení stavu). Přípravek se nepodává v těhotenství, zvláště v prvním trimestru, a při kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Opatnosti je třeba u pacientů s dispoziicí k acidóze, s diabetem, pulmonální obstrukcí či emfyzémem. Při dlouhodobém podávání je třeba sledovat natremii a kalemiu, popřípadě podávat kalium chloratum. Doporučuje se kontrola krevního obrazu. U pacientů užívajících acetazolamid byl pozorován bilaterální akutní glaukom s uzavřeným úhlem a/nebo myopie. Léčba přípravkem Diluran má být v těchto případech ukončena a je třeba se poradit s ošetřujícím lékařem. Přípravek obsahuje laktosu a sacharosu. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy a fruktosy, vrozeným deficitem laktázy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat. **INTERAKCE:** Účinek acetazolamidu je snižován podáváním chloridu amonného a draselného. Acetazolamid zvyšuje účinek chinidinu, nitrofurantoinu, amfetaminu, etefidinu a tricyklických antidepresiv snížením jejich eliminace. Účinnost i nežádoucí účinky acetazolamidu zvyšují látky lumící CNS, včetně alkoholu. Acetazolamid může zhoršit osteomalaci vyvolanou antikonvulziv. Současné podání kyseliny acetylsalicylové může způsobit závažnou acidózu a zvýšení toxicity pro CNS. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek může ovlivnit schopnost řídit či obsluhovat stroje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Výskyt NÚ je velmi řídký, četnost nelze z dostupných údajů určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Mohou se vyskytnout poruchy elektrolytové rovnováhy, acidóza, poruchy CNS. Terapie je podpůrná a symptomatická s cílem udržet elektrolytovou a vodní hospodářství, případně acidózu je korigována podáním bikarbonátu. Diluran lze z organismu vyloučit hemodialýzou, což je obzvláště důležité při předávkování u pacientů s renálním selháním. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/405/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 6. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Reference: 1. SPC přípravku Ophthalmol-Azulen, datum revize textu 18. 12. 2013, 2. SPC přípravku Ophthalmol-Framykoín, datum revize textu 22. 1. 2014, 4. SPC přípravku Ophthalmol-Hydrocortison Léčiva, datum revize textu 29. 1. 2014, 5. SPC přípravku Ophthalmol-Septonex, datum revize textu 19. 2. 2014, 6. SPC přípravku Diluran, datum revize textu 20. 6. 2014, 7. Zentiva data on file based on IMS Units OCT/16, 8. Haidl P. Současná farmakoterapie konjunktivitid v dospělosti – II. část: Konjunktivitidy neinfekčního původu. *Remedia* 2002;12(3):173–178

SACS.GOPHZ.16.08.0854



Zentiva, k.s., marketingové oddělení, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika
tel. (+420) 233 086 333, fax: (+420) 233 086 222, www.zentiva.cz

ZENTIVA
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Ophthalmology portfolio

ZENTIVA
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Ophthalmology-Framykoin

Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of conjunctivitis² • The only combination of neomycin and bacitracin for the treatment of eye diseases⁷



neomycin

+

bacitracin



Ophthalmology-Septonex

Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of acute and chronic purulent conjunctivitis and blepharitis
- Safety of the preparation has been confirmed by long-term use⁵



Ophthalmology-Azulen

Therapeutic indications:

- Treatment of minor injuries of the cornea, sclera and eyelids
- The preparation has antiflogistic, antiseptic, astringent and epithelializing properties¹
- It has an effect on the cornea after injury, burn and damage as a result of UV radiation^{1,8}



Ophthalmology-Hydrocortison Léciva

Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of allergic and inflammatory diseases of the bulb and eyelids
- Treatment of allergic conjunctivitis requires the use of corticosteroids⁸



Diluran

Therapeutic indications:

- Short-term treatment of glaucoma (s open-angle or secondary)⁶

