



CO JE NOVÉHO V OBLASTI CVD?

novinky v postupech konzervativní léčby
chronického žilního onemocnění z pera
předních českých odborníků

WWW.KAZUISTIKY.CZ



KAZUISTIKY
v angiologii

časopis pro angiology, kardiology,
interní a praktické lékaře

Ročník 10.
Číslo 2/2023

ISSN 2336-2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

Redakce:
Kazuistiky v angiologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

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

Nová média:
Klára Nováková
e-mail: novakova@geum.org

Internetová verze:
www.kazuistiky.cz

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

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

Foto na obálce:
Shutterstock

Karel Vízner

Editorial

Nad sklenkou mikulovského vína 1

Kazuistika / Case report

Jan Novák, Ivo Hofírek

**Progredující cyanóza horních končetin po prodělaném
covid-19 a covid-19 vakcinaci: kazuistika**

**Progressive cyanosis of the upper extremities after
COVID-19 and COVID-19 vaccination: a case report 8**

Anotace / Annotation

Hajdučová et al. – Angiologie pro sestry 15

Kazuistika / Case report

Petr Urban, Ladislav Gergely

Akutní plicní embolie s dramatickým průběhem

Acute pulmonary embolism with a dramatic course 16

Syndrom diabetické nohy

**Angiologické zajímavosti z mezioborového symposia
s mezinárodní účastí**

Diabetic foot syndrome

**Angiology highlights from an interdisciplinary symposium
with international participation**

**Zkušenosti cévního chirurga v léčbě syndromu
diabetické nohy**

Karol Sutoris 22

**Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) v režimu
diagnostiky a léčby syndromu diabetické nohy**

Tomáš Novotný, Kamal Mezian 23

**Zkušenosti s autologní buněčnou terapií těžké ischemie
a perspektivy do budoucna**

**Michal Dubský, Jitka Husáková, Dominika Sojáková,
Vladimíra Fejfarová, Andrea Němcová, Veronika Wosková,
Karol Sutoris 24**



Slovenská angiologická spoločnosť
Slovenskej lekárskej spoločnosti
(S.A.S. SLS) vás pozýva na

XXXI. slovenský angiologický kongres

14. – 16. septembra 2023

Hotel Partizán, Tále, Nízke Tatry

**The 31st Slovak
Angiological Congress**

September 14th – 16th 2023

Hotel Partizán, Tále, Low Tatras

angiology.sk

Cévní vyšetření u diabetika

Pavína Piňhová 25

Naše první zkušenost s Amnioderm

Martin Kubiš, Martin Kadlec 26

Autologní buněčná terapie vs. konzervativní léčba u pacientů s diabetem a neřešitelnou ischemií – randomizovaná kontrolovaná studie

Dominika Sojáková, Andrea Němcová, Jitka Husáková, Vladimíra Fejfarová, Veronika Wosková, Radka Jarošíková, Michal Dubský 27

Aplikace lyofilizované lidské amniové membrány pomáhá v léčbě nehojících se ulcerací u syndromu diabetické nohy

Pavína Piňhová, Veronika Wosková, Miroslav Koliba, Johana Venerová, Ondřej Vrtal, Martina Košková, Věra Prýmková, Ivana Flanderová 28

Zvýšení kompetence diabetologické sestry ve vyšetření rizika syndromu diabetické nohy zvýší kapacitu pracoviště při preventivním vyšetřování nohou pacientů v diabetologickém centru

Johana Venerová, Jana Brabcová, Romana Knížková, Mikuláš Kosák, Petr Urbánek 29

Ohlédnutí za 48. angiologickými dny s mezinárodní účastí 48th Czech Angiology Days

Zpráva / Report

Kvalita života a redukce symptomů u pacientů s chronickou žilní insuficiencí

Quality of life and reduction of symptoms in patients with chronic venous insufficiency 31

Zpráva / Report

Aktualizace nových národních doporučení České angiologické společnosti pro léčbu chronického žilního onemocnění 2023

Update of the new national recommendations of the Czech Angiology Society for the treatment of chronic venous disease 2023 33

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie TRAPS – antikoagulační léčba u pacientů s antifosfolipidovým syndromem

The TRAPS study – anticoagulant treatment in patients with antiphospholipid syndrome 36

Zpráva / Report

Endotel a endoteliální glykokalyx

Endothelium and endothelial glycocalyx 37

XL. KONFERENCE

ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI

XXXII. KONFERENCE

ČESKÉ ASOCIACE PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE ČKS

pořádané ve spolupráci

s Českou asociací Srdečního selhání ČKS

5.–7. 10. 2023

VIENNA HOUSE DIPLOMAT PRAGUE, Evropská 370/15, Praha 6

www.konferenceCSH.cz

Zpráva / Report

Nové studie a nové léky v lipidologii

New studies and new medication in lipidology 39

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Výživa při hypertenzi

Nutrition with hypertension 44

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

Jan Navrátil (26. 1. 1909 – 17. 6. 1992) 46

Anotace / Annotation

Přespávačka u slečny Broukové 48

Nad sklenkou mikulovského vína

Editorial

V našem partnerském časopise Kazuistiky v diabetologii publikovala v posledním čísle paní doktorka Petra Němčíková velmi zajímavý článek věnovaný významu stopových prvků pro skelet. Vřele jej doporučuji ke shlédnutí (třeba na www.kazuistiky.cz). Jde o fundované shrnutí problematiky a skvělý vhled do aktuální podoby poznání toho, jak jednotlivé stopové prvky pozitivně či negativně působí na stav kostní tkáně. Pokud bych ale měl zjednodušit a zkrátčeně vyjádřit obsah článku, asi bych toho nebyl schopen. Jde o problematiku natolik složitou a závislou na mnoha proměnných, že snad ani zjednodušit nejde. Tomu také odpovídají četné kontroverzní výsledky klinických studií. Jedno z poselství článku (byť není v textu explicitně vyjádřeno) je, že stopové prvky působí na organismus komplexně, v závislosti na dávce a na přísunu dalších nutrientů a stavu organismu. Můžeme tak sice vyčlenit stopové prvky, které budou mít spíše protektivní charakter a jiné, které stav skeletu spíše poškozují, vždy je třeba dodat velké **ale** a vzít v úvahu mnoho proměnných, za kterých uvedené platí.



To je rozhodně velký vykřičník, který bychom měli udržovat v šedé kůře mozkové, pokud zvažujeme užití jakýchkoliv potravních či výživových doplňků a vlastně i tradičních farmak. V tomto ohledu zatím současná věda (hlubokou poklonu skládám současné úrovni poznatků nutriční terapie) nepřišla s ničím komplexněji působícím a efektivnějším než je zdravá, vyvážená, pestrá racionální strava založená na kvalitních potravinách přírodního původu a dostatek pohybu. Ty by měly stát vždy na prvním místě ve výživových doporučeních. Až jejich nadstavbou jsou pak speciální nutriční opatření nezbytná u specifických stavů a onemocnění. Přesto se na význam těchto **základních režimových opatření** často zapomíná, resp. jejich význam zapomínáme zdůraznit našim pacientům.

Přesně před rokem, v úvodníku čísla připravovaného k česko-slovenským angiologickým dnům v Mikulově, jsem psal o velkém desátkovém sudu na víno, umístěném v Mikulovském zámku. Víno totiž miluji a provází mne (ve středním množství) po většinu mého dospělého života. Se zájmem (a často lehkým úsměvem) vždy sleduji zapálené diskuse o tom, zda a v jakém množství, případně komu, je víno zdraví prospěšné. Bouřlivé diskuse o rosveratrolu i o správné dávce etanolu pro muže a ženu a další. Ano, jde o naprosto relevantní diskusi, nicméně jí často chybí kontext, kterým jsou základní údaje o životním stylu konzumentů, jejich stavu, anamnéze případných onemocnění atd.

Pokud bych měl parafrázovat na jasném příkladu – každá cigareta vám zkrátí život, ale pokud na vás letí atomová bomba s dopadem do pěti minut, nemusí být podstatné, zda si zapálíte či nikoliv.

Vytržení z kontextu nám zásadně mění pravidla hry. A právě tento kontext je rozhodující pro to, co doporučit našemu pacientu. Pokud nezapomeneme na to, že na prvním místě našich doporučení by měla být vždy základní triáda – **pestrá, vyvážená, uměřená racionální strava, dostatek vhodného pohybu a dobrá mysl (+ nekouření)**, máme kontext, který dává rámce pro všechna specifická opatření. Až poté má smysl se bavit o tom, zda a jaká je účinnost (většinou udávána v relativních podílech) léku nebo potravního doplňku.

Pointa? Vlastně banální. Medicína je složitá a čím hlouběji zkoumáme, tím složitější a komplexnější je. Pro specifická opatření potřebujeme individualizovat a důkladně poznat anamnézu i stav pacienta. Ale podstata je jednoduchá a musí být postavena na racionálních základech, které medicína vyznává již od starověku a které jsou vlastně velmi prosté a přitom mají zásadní efekt. Pokud tyto základy postavíme na hlavu nebo mimo souvislosti, racionálního postupu se nedobereme. Je to jako s vínem. Ze špatných hroznů dobré víno neuděláte, i kdybyste byli sebelepšími vinaři.

Těším se na shledání s Vámi v Mikulově
třeba i nad skleničkou skvělého mikulovského vína

Karel Vízner
šéfredaktor

Progredující cyanóza horních končetin po prodělaném covid-19 a covid-19 vakcinaci: kazuistika

Jan Novák, Ivo Hofírek

Angiologická ambulance, 2. interní klinika, LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Souhrn

Covid-19 je virové onemocnění, během kterého se mohou různými mechanismy rozvinout stavy vedoucí ke vzniku trombóz v žilách i tepnách. Podobně i vakcinace proti covid-19 může spustit mechanismy vedoucí k tromboembolickým komplikacím. V předkládané kazuistice popisujeme případ 70letého jinak zdravého muže, u kterého se během onemocnění covid-19 a po aplikaci vakcinace proti covid-19 rozvinula progredující cyanóza na horních končetinách na podkladě trombózy tepen palmárních oblouků a aa. ulnares. Situaci se podařilo vyřešit kombinací antikoagulační a antitrombotické léčby.

Summary

Progressive cyanosis of the upper extremities after COVID-19 and COVID-19 vaccination: a case report

COVID-19 represents an acute viral disease that may, by various mechanisms, lead to the development of coagulopathy, resulting in arterial or venous thrombotic events. Accordingly, vaccination against COVID-19 may lead to thromboembolic complications. In the presented case report we describe the case of a 70-year-old otherwise healthy male, who presented to our clinic with the progressive cyanosis of the fingers of the upper extremities initiated during COVID-19 and promoted after COVID-19 vaccination. Observed cyanosis was a result of the arterial thrombosis of the ulnar arteries and the arteries of the palmar arches. Progression of the disease was stopped and resolved using a combination of antithrombotic and anticoagulation therapy.

Klíčová slova

- covid-19
- cyanóza
- vakcinace
- arteriální trombóza

Keywords

- COVID-19
- cyanosis
- vaccination
- arterial thrombosis

Úvod: covid-19 a covid-19 asociovaná koagulopatie

Covid-19 (z anglického COronaVIrus Disease 2019) je onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2 (z anglického Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Covid-19 u infikovaných jedinců probíhá v rozsáhlém spektru virového respiračního onemocnění – u části jedinců zcela asymptomaticky (dle recentní metaanalýzy zahrnující přes 30 milionů testovaných jedinců se asymptomatický průběh vyskytoval u 40,5 % z pozitivně testovaných jedinců)¹, u další části jedinců jako velmi mírná až středně závažná infekce horních cest dýchacích projevující se zejména bolestí v krku a kašlem s doprovodnými celkovými „chřipkovými příznaky“ jako jsou horečka, zvýšená únavnost, bolest hlavy a bolesti kloubů, ale existuje i skupina jedinců vyžadujících intenzivní péči v důsledku rozvoje závažné virové pneumonie (10–15 % jedinců)² či syndromu akutní dechové tísně, multiorgánového selhání a septického šoku (do

5 % jedinců)². Covid-19 je systémové virové onemocnění s převažujícím respiračním postižením, ale již první zprávy popisující průběh onemocnění u infikovaných pacientů ukazovaly na to, že jedinci s covid-19 vykazují změny koagulačních parametrů, z nichž některé jsou spojené s horší prognózou průběhu onemocnění. Např. Zhou a kolektiv v roce 2020 ve své retrospektivní studii poukázali na negativní prognostický význam zvýšených hladin D-dimeru u jedinců se závažným průběhem onemocnění³, další studie pak potvrdily těžší průběh onemocnění u jedinců se zvýšenými hladinami i ostatních fibrinolýtických produktů (FDP) či u jedinců s prodlouženými základními koagulačními časy (PT, aPTT).

Vztah mezi koagulační kaskádou a onemocněním covid-19 byl na základě těchto prvních zjištění detailně studován a byl zaveden pojem CAC, tj. *COVID-19 associated coagulopathy* (v některých zdrojích CIC – *COVID-19 induced coagulopathy*), někdy se setkáváme i s pojmem „maligní endotelitida“, který odráží zásadní význam zánětu endotelových buněk pro vznik

trombotických příhod.⁴ Existuje celá řada možných patofyziologických mechanismů, které vedou k alteraci koagulačních parametrů a vzniku trombotických komplikací u pacientů s covid-19, mezi ty nejčastěji uváděné patří:

I) **Snížení hladin angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2):** SARS-CoV-2 využívá pro vstup do buněk receptor ACE2 – snížení hladin ACE2 se projeví narušením fungování lokálního renin-angiotenzin-aldosteronového systému, dochází k vzestupu hladin angiotenzinu II, což zvýší expresi tkáňového faktoru na endotelových buňkách a samo o sobě aktivuje koagulační kaskádu; současné snížení hladin Ang(1-7) vede k poruše vazoreaktivity a zvyšuje agregabilitu trombocytů a dále dochází ke zvýšení aktivity kinin-kalikreinového systému s následky vedoucími k rozvoji zánětu, edému a poškození orgánů.

II) **Imunotrombóza:** SARS-CoV-2 vyvolává v organismu u některých jedinců tzv. cytokinovou bouři⁵, „záplava“ organismu prozánětlivými cytokiny jako jsou IL-1, IL-6 a TNF α zvyšují expresi tkáňového faktoru v monocytech i endoteliích a rovněž se mohou podílet na mobilizaci von Willebrandova faktoru na povrchu endotelových buněk, což vše zvyšuje krevní srážlivost, zvýšené hladiny IL-8 přitahují do místa zánětu neutrofile, způsobují jejich aktivaci a vznik neutrofilních extracelulárních sítí (tzv. NETs), jejichž přítomnost predisponuje ke vzniku trombózy zvýšením produkce tkáňového faktoru a agregací krevních destiček.

III) **Endotelová dysfunkce/endotelitida:** Výše uvedené mechanismy vedou k endotelové dysfunkci, kdy endotel infikovaný virem SARS-CoV-2 a stimulovaný prozánětlivými cytokiny ztrácí svou bariérovou funkci a stává se protrombogenním – hovoříme o „maligní endotelitidě“. Dle aktuální úrovně poznání se aktivace endotelových buněk uvedenými způsoby jeví pro vznik trombózy jako zásadnější než přímá destrukce endotelových buněk množstvím viru⁶, ale na endoteliálním poškození a trombotických stavech se pravděpodobně podílí více faktorů.^{7,8}

IV) **Aktivace komplementu:** SARS-CoV-2 může spouštět aktivaci komplementu klasickou cestou (imunokomplexy), alternativní cestou s negativním regulačním faktorem H76 a lektinovou dráhou (přímá interakce virového spike proteinu s různými proteiny, např. s lektinem vázajícím manózu (MBL), fikolinem-2 a dalšími). Aktivovaný komplement se podílí na destrukci endotelových buněk a tím (i mnoha dalšími mechanismy) přispívá k aktivaci koagulační kaskády.⁹

V) **Aktivace destiček:** Zvýšená aktivace krevních destiček je dalším z faktorů rozvoje trombóz u covid-19. Krom mechanismů zmíněných výše aktivaci krevních destiček spouští řada faktorů, včetně solubilních koagulačních faktorů a faktorů komplementu (například trombin, C3a a C5a), zánětlivých cyto-

kinů, imunoglobulinů anti-SARS-CoV-2 či změny smykového napětí nebo vystavení aktivovaným endoteliálním buňkám a neutrofilům.¹⁰

VI) **Protrombogenní autoprotilátky:** U pacientů s covid-19 byla prokázána celá řada různých autoprotilátek, které mohou ovlivňovat funkci koagulační kaskády – jedny z prvních popsaných byly autoprotilátky proti destičkám anti-PL4¹¹, se kterými se můžeme setkat také u heparinem indukované trombocytopenie a dále byly identifikovány protilátky proti kardiolipinu, β 2-glykoproteinu I a fosfatidylserinu/protrombinu, jejichž výskyt asocioval se vznikem žilních i arteriálních trombóz.¹²

Na podkladě výše uvedených mechanismů může dojít ke vzniku trombu prakticky v jakékoliv části cévního řečiště (jak arteriálního, tak žilního či kapilárního) a navíc i v kterékoliv části lidského těla.¹³ Nejčastěji se u pacientů s těžkým průběhem onemocnění covid-19 setkáváme s projevy žilního tromboembolismu (VTE), tj. s hlubokou žilní trombózou a plicní embolií.¹³ Poměrně specifickým nálezem pro pacienty s covid-19 je výskyt tzv. plicní trombózy, v některých pracích nazývané „plicní embolie in situ“ tj. stavu, kdy tromby vznikají přímo v plicnici a jejich větvích a nejedná se o „klasické emboly“ *per se*.¹⁴ Co se týče tepenných tromboembolických příhod, tak nejčastěji se setkáváme s infarktem myokardu a s cévní mozkovou příhodou, ostatní systémové trombotické příhody jsou již vzácnější a popisované spíše jako kazuistiky či série kazuistik. Jedna z větších studií věnujících se problematice trombotických příhod u pacientů s covid-19 pochází z New Yorku a zařadila 3 334 pacientů s covid-19, přičemž u 365 (11,1 %) z nich byla zjištěna tromboembolická komplikace v arteriálním řečišti – 8,9 % tvořily infarkty myokardu, 1,2 % tvořily cévní mozkové příhody a 1 % případy systémového arteriálního tromboembolismu.¹⁵

Podobně jako covid-19, tak i vakcinace proti covid-19 může navodit poruchy hemostázy. Koncem roku 2021 bylo z cca osmi tisíc nežádoucích reakcí v ČR popsáno okolo 650 cévních komplikací zahrnujících žilní trombózy (dolní i horní končetiny, vena portae, mozkové žilní splavy) i arteriální trombózy (trombózy aorty, cévní mozkové příhody, infarkty myokardu, trombózy tepen dolních končetin včetně trombotických uzávěrů autologních i protetikých graftů). Na druhou stranu ve studii zahrnující 5,6 milionů jedinců ve Spojeném království očkovaných proti SARS-CoV-2 byly nálezy trombóz, trombocytopenie a trombóz s trombocytopenií velmi vzácné.¹⁶ Výskyt VTE po očkování byl 1,1krát vyšší než výskyt VTE očekávaný v běžné populaci, přičemž mezi infikovanými SARS-CoV-2 byl více než 7× vyšší než očekávaný výskyt.

Trombotické příhody asociované s očkováním se častěji vyskytují v případě adenovirových vakcín¹⁷, v případě očkovací látky od firmy AstraZeneca byl v roce 2021 popsán výskyt tzv. VITT – *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* neboli vakcínou indikovaného syndromu trombózy s trombocytopenií.¹⁸ Výskyt VITT byl odhadován na 9–31 případů na milion podaných vakcín. V roce 2022 byla pak zveřejněna data z evropské databáze EudraVigilance, která ukázala, že výskyt trombózy je u příjemců adenovirových vakcín 5–10× vyšší než vlastní výskyt VITT, a dále že výskyt trombóz je u příjemců

VON WILLEBRAND ERIK ADOLF (1870–1949) – finský internista. Medicínu studoval na University of Helsingfors. V letech 1894 a 1895 pracoval jako lékař na Ålandských ostrovech, kde se setkal s „Ålandskou hemoragickou chorobou“. K publikaci poznatků o nemoci, již identifikoval jako novou formu hemofilie se vrátil v roce 1926 (ve švédštině) a v roce 1931 (v němčině). V roce 1903 se stal docentem fyzikální terapie, v roce 1908 pak i interní medicíny. Věnoval se změnám krve během svalové práce, obezitě a další problematice. Většinu své kariéry (1908–1935) pracoval v Deaconess Institute. (zdroj informací: archiv redakce)

adenovirových vakcín 7–12× vyšší než u jedinců očkových mRNA vakcínou od firmy Pfizer/BioNTech.^{17,19} Podobná zjištění byla pozorována i pro očkovací látku od firmy Johnson&Johnson a stejně tak jako byl pozorován častější výskyt žilních trombotických příhod, byl popsán i častější výskyt arteriálních/aterotrombotických příhod ve srovnání s mRNA vakcínami (např. dle recentní francouzské studie bylo relativní riziko vzniku infarktu myokardu po očkování adenovirovými vakcínami 1,29–1,75× vyšší než mRNA vakcínami).^{19,20} Výsledky popsaných studií tak ukazují na to, že kromě vlastního VITT mediovaného vznikem autoprotilátek proti destičkám (antiPF-4) se na vzniku trombotických (žilních i tepenných) příhod po očkování proti covid-19 podílejí i další neobjasněné mechanismy a že je nutné na problematiku žilních i arteriálních trombóz u příjemců očkování proti SARS-CoV-2 pomýšlet, zejména jedná-li se o vakcíny adenovirové. Nezbytné je však zdůraznit, že vlastní infekce SARS-CoV-2 byla před zavedením jakéhokoliv očkování spojena se zvýšeným rizikem trombocytopenie, arteriálního tromboembolismu a VTE s trombocytopenií (až 7×) a tato zjištění tak ukazují na relativní bezpečnost vakcín ve srovnání s četnými nepříznivými účinky infekce SARS-CoV-2 u lidí, kteří zůstávají neočkovaní.¹⁶

Kazuistika: Progredující cyanóza horních končetin

V předkládané kazuistice popisujeme případ 70letého muže, u kterého se během onemocnění covid-19 opakovaně objevovala přechodná cyanóza horních končetin, která dále progredovala po covid-19 vakcinaci.

Pacient byl poprvé ošetřen na Angiologické ambulanci 2. interní kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny (FNUSA) dne 21. července 2021, kam byl odeslán z Cévně-chirurgické ambulance 2. chirurgické kliniky FNUSA. Doposud bez známé interní či angiologické choroby, sledovaná onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, projevy předčasné aterosklerózy, tyreopatie, venózní tromboembolismus a další) ve své osobní anamnéze negoval. Stejně tak nikdy neměl závažný úraz, nebyl nikdy operován, nikdy nedostal krevní transfuzi, alergie rovněž negoval. Je již v důchodu, dříve pracoval jako dělník v továrně, žije v rodinném domě s manželkou. Při dotazu na abusus negoval alkohol a drogy, stran kouření udává jednu, maximálně dvě tenké cigarety denně, a to nepravidelně zhruba od vojny (od 18–20 let věku).

V březnu 2021 prodělal onemocnění covid-19 (potvrzeno PCR testem) s lehkým průběhem onemocnění (zvýšenými teplotami, bolestmi kloubů, kašlem a ztrátou čichu) trvajícím jen několik dní. Dle doporučení své praktické lékařky souhlasil s vakcinací proti covid-19, zvolil očkovací dávku Vaxzevria (AstraZeneca). První dávka byla aplikována v květnu 2021, druhá dne 23. června 2021.

14 dní od aplikace druhé dávky, dne 7. července 2021, po předchozí vyšší fyzické námaze (sekání dřeva) se začala rozvíjet cyanóza čtvrtého prstu pravé ruky. Ještě týž den se podobné potíže objevily na pátém prstu, poté další den na třetím a druhém prstu, palec postižen nebyl. Od 16. července se stejné potíže

v menší míře začínaly objevovat na levé ruce. Potíže popisoval jako postupující modráni prstů, prsty byly na dotek studené, méně citlivé, následně cca po týdnu od vzniku promodráni se objevila bolestivost a námahové bolesti v ruce (klaudikace).

Zpočátku se domníval, že jde jen o následek prochlazení. Po vzniku potíží i na levé ruce a zhoršení stavu pravé ruky vyhledal dne 17. července svou praktickou lékařku. Ta provedla fyzikální vyšetření, hmatala pulzace na obou aa. radiales a aa. ulnares a pacienta pro přítomnou cyanózu odeslala na spádové interní pracoviště. Při vyšetření popsány hmatné pulzace na aa. radiales a aa. ulnares bilaterálně, krevní tlak na obou horních končetinách byl bez diference a základní laboratorní vyšetření bylo bez patologického nálezu. Ultrazvukové vyšetření tepen horních končetin vyhodnoceno jako „stranově symetrické dopplerovské toky“. Bylo doporučeno fyzické šetření a při zhoršení kontrola.

Během dalších dvou dní však pokračovalo zhoršování nálezu na levé ruce, zhoršily se bolesti, proto 20. července opět vyšetřen na spádovém interním pracovišti – fyzikální vyšetření i nadále prokazovalo pulzace na aa. radiales a aa. ulnares bilaterálně, nebyla diference krevních tlaků na horních končetinách, v základním laboratorním vyšetření nadále bez nálezu, ale odebrány i D-dimery, které pozitivní (hodnota není k dispozici). Pacientovi proto nasazena kyselina acetylsalicylová 100 mg tbl 1× denně a doporučeno vyšetření na cévně chirurgické ambulanci.

Na cévně chirurgickou ambulanci se pacient dostavil dne 21. července 2021 a z této ambulance byl po fyzikálním vyšetření odeslán k ultrazvukovému/dopplerovskému vyšetření do naší ambulance. Při cíleném dotazování zjištěna výše uvedená souslednost vzniku potíží, pacient ještě doplnil, že „modré flíčky“ a „různé promodrávání konečků“ se na prstech pravé ruky objevovalo již během onemocnění covid-19 v průběhu března, poté to ustalo a „mizející modré flíčky“ se objevovaly i v návaznosti na vakcinaci, ale vždy po pár hodinách zmizely, proto i původně myslel, že potíže postupně odezní samy a nešel k lékaři ihned.

Ve fyzikálním nálezu při prvním kontaktu dominovala cyanóza druhého až pátého prstu pravé ruky a okrsky cyanózy na

Obr. 1: Cyanóza levé horní končetiny

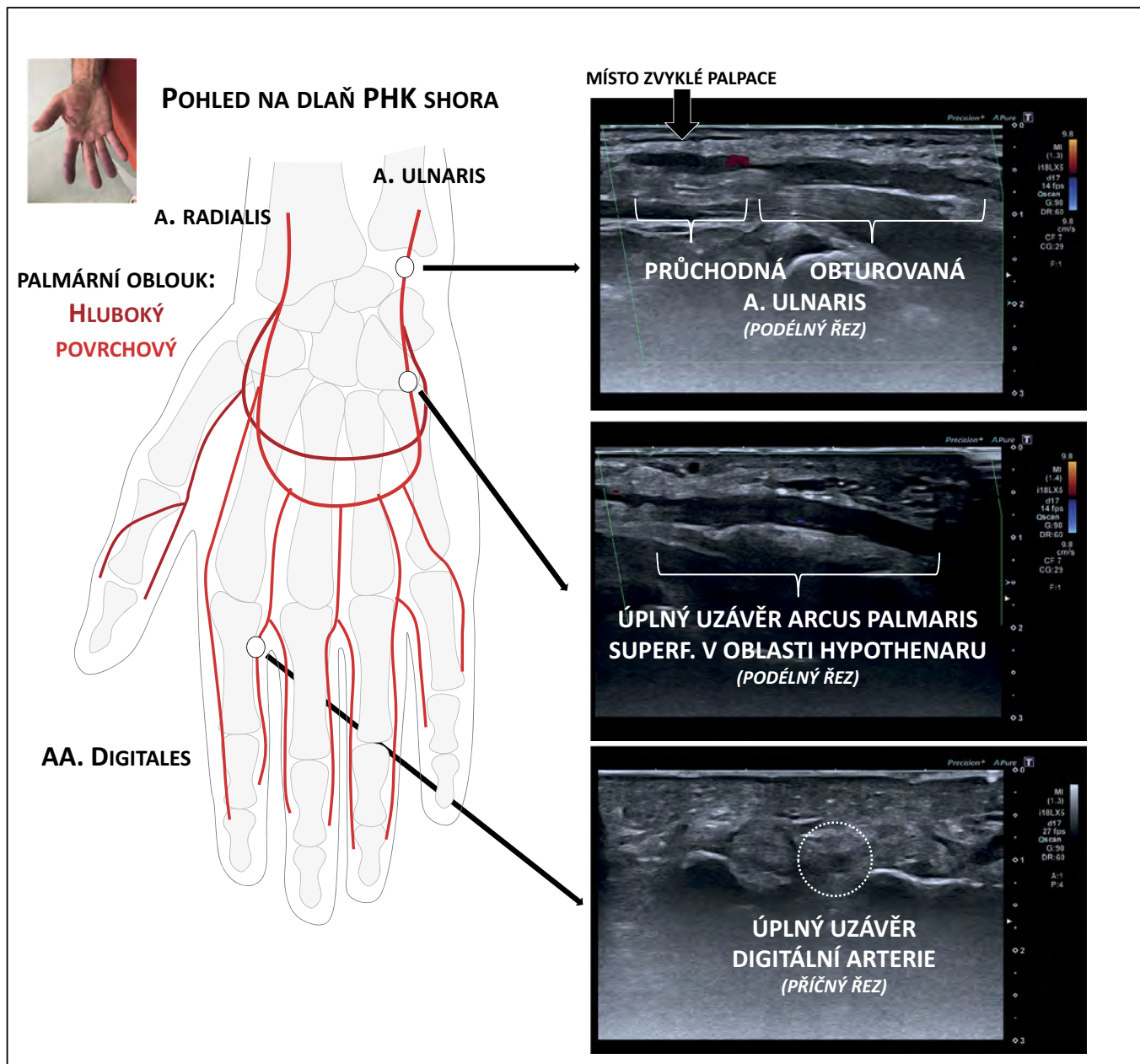


Obr. 2: Cyanóza pravé horní končetiny



Zdroj obrázků: archiv autorů

Obr. 3: Ultrazvukový nález na pravé horní končetině



Zdroj obrázků: archiv autorů

třetím, čtvrtém a pátém prstu levé ruky (viz obr. 1 a 2). Pulzace na aa. radiales i aa. ulnares na obou zápěstích byly hmatné. Prsty byly prosáklé, obtížně flektovatelné jak v proximálních, tak distálních interfalangeálních kloubech.

Ultrazvukovým vyšetřením byl zjištěn normální nález na aa. subclaviae, aa. carotides, aa. axillares, aa. brachiales, aa. radiales a proximálních aa. ulnares bilaterálně. Byl však prokázán kompletní trombotický uzávěr distální a. ulnaris l. dx. (za místem zvyklé palpance, v místě zvyklé palpance ještě detekovatelné pulzní toky, na které navazovaly trombotické hmoty a odstupovala zde drobná kolaterála), uzávěr větví palmárního oblouku l. dx. (dominantně v hypothenaru) a dále pak uzávěr digitálních arterií pro druhý, třetí a čtvrtý prst (obr. 3). Dále byla prokázána par-

ciální trombotizace a. ulnaris l. sin., nástěnné trombotické hmoty byly i v dalších větvích palmárního oblouku a digitálních arteriích vlevo.

S ohledem na rozsah nálezů a celkově nízké riziko krvácení u jinak zdravého pacienta byla zvolena agresivní úvodní strategie zahrnující kombinaci nadroparinu 0,6 ml s.c. 2x denně, klopidogrelu 75 mg tbl (první a druhý den sytící dávka 3 tbl, poté 1 tbl denně) a pro klaudikační bolesti i cilostazol 100 mg tbl po 12 hodinách. Byly provedeny rozšířené krevní odběry. Pacient byl pozván na kontrolu za týden.

Výsledky krevních odběrů shrnují tab. 1 – Biochemické vyšetření, tab. 2 – Hematologické vyšetření a tab. 3 – Imunologie. Krom lehkce zvýšených parametrů zánětu (leukocyty, CRP, FW,

Tab. 1: Biochemické vyšetření

Minerály	Hodnota	Jednotka	Rozmezí
Sodík_S, P	136	mmol/l	(136–145)
Draslík_S, P	3,9	mmol/l	(3,5–5,1)
Chloridy_S, P	100	mmol/l	(98–107)
Vápník_S, P	2,34	mmol/l	(2,20–2,55)
Fosfáty_S, P	0,9	mmol/l	(0,91–1,45)
Hořčík_S, P	0,99	mmol/l	(0,66–0,99)
Substráty			
Glukóza_S, P	5,4	mmol/l	(3,9–5,6)
Močovina_S, P	5,5	mmol/l	(2,8–8,1)
Kreatinin_S, P	88	μmol/l	(59–104)
Glom. filtr. odhad dle CKD-EPI	1,28	ml/s/1,73 m ²	(1–2,5)
Bilirubin celkový_S, P	9,8	μmol/l	(0–21)
Enzymy			
AST_S, P	0,35	μkat/l	(0–0,85)
ALT_S, P	0,62	μkat/l	(0–0,83)
ALP_S, P	1,90	μkat/l	(0,72–1,92)
GGT_S, P	1,18	μkat/l	(0,17–1,19)
CK_S, P	0,75	μkat/l	(0–3,2)
CK-MB_S, P	0,13	μkat/l	(0–0,42)
Hormony			
TSH_S, P	1,01	mU/l	(0,27–4,2)
T4 volný (fT4) S, P	16,17	pmol/l	(9–25)
Bílkoviny			
Bílkoviny celkové_S, P	81	g/l	(64–83)
Albumin_S, P	43,9	g/l	(35–52)
CRP_S, P	38,3	mg/l	(0–5)

jednotlivé třídy imunoglobulinů) a D-dimerů byla hraničně nespecificky zvýšena hladina složky C5 komplementu a hladiny cirkulujících imunokomplexů a dále lehce snížena hladina trombocytů. Dále v diferenciálním krevním obrazu četnější eozinofily. Imunologický screening včetně antifosfolipidových protilátek byl negativní.

Kontrolní vyšetření

Na první kontrolní vyšetření pacient přišel po týdnu, 26. července 2021. Subjektivně pociťoval zmírnění lividního zbarvení prstů, přetrvávaly však bolesti, na pravé horní končetině (PHK) i v klidu. Objektivně prsty na rukou lividní/cyanotické, na pravé ruce maximum na třetím a čtvrtém prstě, vlevo zejména třetí až pátý prst, defekty nebyly přítomny, mírně místní edémy prstů, obtížnější ohyb prstů. V ultrazvukovém obraze se poda-

řilo zachytit slabé pulzující nízkoodporové toky v palmárních obloucích na obou rukou, ale nadále trvaly trombotické hmoty. Zavedená terapie byla ponechána.

Na druhé kontrolní vyšetření přišel za 14 dní od vzniku potíží, 3. srpna 2021. Došlo k výraznému zlepšení stavu – prsty již nebyly cyanotické, došlo k demarkaci drobných nekrotů na špičkách druhého a třetího prstu PHK. Trvaly bolesti mírnějšího rázu, byl omezen ohyb prstů otokem. V ultrazvukovém obraze byla již patrná výrazná rekanalizace dříve trombotizovaných tepen, místy zachytitelné bi- až trifazické spektrální křivky. Ponechána stávající terapie.

Na třetí kontrolní vyšetření přišel pacient za měsíc od vzniku potíží, 24. srpna 2021. Dříve popsané nekrotózy se dále demarkovaly, nově se demarkovala drobná nekrotóza i na druhém prstu LHK. Bolesti byly mírnější, zlepšil se otok a hybnost prstů. Ultrazvukový náleze se nadále zlepšoval, zachytitelné i dopplerovské křivky v digitálních arteriích. Vzhledem k stabilizovanému stavu vysazena terapie nadroparinem a k stávající terapii přidán sulodoxid 1-0-1. Domluvena rehabilitace rukou.

Na čtvrté kontrolní vyšetření přišel pacient za dva měsíce od vzniku potíží, 14. září 2021. Stav byl stabilizován, nekrotózy demarkovány, ruce nebolely, byl problém s hybností druhého prstu PHK, celkově byla pravá ruka chladnější než levá. Ultrazvukový obraz stacionární. Domluveno snesení nekrotů cestou chirurgické ambulance.

Na páté kontrolní vyšetření přišel pacient za tři měsíce od vzniku potíží, 13. října 2021. Trvala horší hybnost druhého prstu pravé ruky, jinak díky rehabilitaci a fyzioterapii výrazné zlepšení stavu, při větší zátěži rukou byly nadále bolesti charakteru klaudikací. Ultrazvukový náleze stacionární, terapie ponechána.

Při šestém kontrolním vyšetření pět měsíců od vzniku potíží, 14. listopadu 2021 si pacient nově stěžoval na projevy vazoneurózy charakteru Raynaudova fenoménu, kdy při provokaci chladem došlo k běláni, modráni a pak zarudnutí dříve postižených prstů – maximum na druhém prstě PHK. Neobjevily se však nové defekty, byl zlepšen otok tkání a jemná motorika. Poučen o nutnosti vyvarování se chladu a jiných vyvolávajících podnětů, jinak terapie i ultrazvukový náleze beze změny.

Následovalo sedmé kontrolní vyšetření celkově 11 měsíců od vzniku potíží (na kontrolu v osmém měsíci se z důvodu nemoci nedostavil), 23. května 2022. V zimě nosil teplé rukavice, s oteplením vymizely projevy Raynaudova fenoménu. Stav se nyní zdál stacionární, nové potíže se neobjevily, klaudikační bolesti při delší práci rukou nadále – nepociťoval horšení ale zlepšení, proto z terapie vysazen cilostazol.

Při doposud poslední kontrole rok a dva měsíce od vzniku potíží, 29. srpna 2022 udával pacient stacionární stav (obr. 4) – občasné parestézie, bez defektů, při vystavení se velkému chladu projevy Raynaudova fenoménu, při déletrvajícím zátěži rukou se objeví klaudikační bolesti, ale poslední půl rok se sna-

RAYNAUD MAURICE (1834–1881) – francouzský lékař. Vystudoval lékařství na univerzitě v Paříži, pracoval jak na univerzitě, tak i v řadě významných nemocnic – Hôtel Dieu, Charité, Laboisière. Jedním z jeho zájmů byla i historie medicíny. Fenomén, který dnes nese jeho jméno, popsal již ve své doktorské dizertaci. (zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 2: Hematologické vyšetření

Krevní obraz	Hodnota	Jednotka	Rozmezí
Erytrocyty	4,75	10 ¹² /l	(4–5,58)
Leukocyty	12,2	10 ⁹ /l	(4–10)
Hemoglobin	143	g/l	(135–175)
Hematokrit	0,431	l/l	(0,4–0,5)
Trombocyty	146	10 ⁹ /l	(150–400)
MCV	90,7	fl	(82–98)
MCH	30,1	Pg	(28–34)
MCHC	331,8	g/l	(320–360)
RDW	12,8	%	(10–15,2)
MPV	11,2	fl	(7,8–11)
PDW	13,9	fl	(9–17)
PCT	1,6	ml/l	(1,2–3,5)
Normoblasty	0	%	(0–0,1)
Normoblasty – abs. počet	0	10 ⁹ /l	(0–0,02)
Diferenciální rozpočet leukocytů – mikroskopicky			
Tyčky	1	%	(0–4)
Neutrofilní segmenty	54	%	(47–70)
Lymfocyty	21	%	(20–45)
Monocyty	4	%	(2–10)
Eozinofily	20	%	(0–5)
Bazofily	0	%	(0–1)
Plazmatické buňky	0	%	(0–0)
Sedimentace erytrocytů			
Sedimentace erytrocytů (1. hod)	41	mm	(3–9)
Sedimentace erytrocytů (2. hod)	71	mm	(6–20)
Koagulace			
Protrombinový test	1,11	1	(0,7–1,2)
Protrombinový test – ratio	0,93	1	(0,8–1,2)
Protrombinový test – INR	0,93	1	
Protrombinový test – sec.	10,7	S	(10–15)
Akt. parciální trombopl. test	28,9	S	(20–40)
Akt. parciální trombopl. test-R	0,89	1	(0,8–1,2)
Fibrinogen	4,86	g/l	(1,8–4,2)
Trombinový test	13,1	S	(14–20)
Trombinový test-ratio	0,78	1	(0,8–1,2)
D-dimery kvant.	3,95	mg/l	(0,068–0,494)

Tab. 3: Imunologie

Imunoglobuliny	Hodnota	Jednotka	Rozmezí
IgG	16,6	g/l	(7,51–15,6)
IgA	5,31	g/l	(0,82–4,53)
IgM	1,79	g/l	(0,46–3,04)
IgE	434	kU/l	(0–100)
Cirkulující imunokomplexy			
CIK PEG	73	arb.j.	(0–60)
CIK C1q ELISA	9,1	µg/ml	(0–10,8)
Proteiny akutní fáze			
C-reaktivní protein	36,8	mg/l	(0–8)
Ceruloplasmin	0,511	g/l	(0,15–0,65)
Prealbumin	0,2	g/l	(0,1–0,38)
Komplementový systém			
C1q složka komplementu	198	mg/l	(100–250)
C2 složka komplementu	18	mg/l	(10–30)
C5 složka komplementu	280	mg/l	(80–170)
C3 složka komplementu	1,35	g/l	(0,62–1,44)
C4 složka komplementu	0,36	g/l	(0,1–0,38)
Autoprotilátky			
Antinukleární pl. IF (ANA)	negativní		
ANA blot	negativní		
IgG pl. proti kardiolipinu	2,4	GPL/ml	(0–9,9)
IgM pl. proti kardiolipinu	9,2	MPL/ml	(0–9,9)
IgA pl. proti kardiolipinu	3	APL/ml	(0–18)
Pl. proti B2-GP1	6,1	U/ml	(0–9,9)
IgG pl. proti fosfolipidům	3,4	U/ml	(0–9,9)
IgM pl. proti fosfolipidům	8,4	U/ml	(0–9,9)
p-ANCA IF	negativní		
c-ANCA IF	negativní		
atypická ANCA IF	negativní		
Pl. proti ds-DNA EIA	0	IU/ml	(0–29,9)
Pl. proti SS-A/Ro (60+52 kDa)	0	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti SS-B/La	0	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti Scl-70	0,6	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti Sm	0,4	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti U1 – snRNP	0,3	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti Jo-1	0,8	U/ml	(0–9,9)
Pl. proti GBM EIA	4,9	U/ml	(0–19,9)
Revmatoidní faktor IgG	0	U/ml	(0–18)
Revmatoidní faktor IgA	4	U/ml	(0–18)
Revmatoidní faktor IgM	0	U/ml	(0–18)
IgG pl. proti CCP	0	U/ml	(0–24)

Obr. 4: Normalizace fyzikálního nálezu na pravé horní končetině



Zdroj obrázku: archiv autorů

žil ruce hodně zaměstnávat a interval do bolesti se výrazně prodlužuje. V ultrazukovém obraze ve srovnání s předchozími nálezy beze změny, zachována průchodnost dříve trombotizovaných tepen.

Diskuse

Ischemické postižení rukou u pacienta vzniklo na podkladě trombotických uzávěrů a. ulnaris, nejprve na pravé horní končetině, později na levé. Vzhledem k nálezům, klinickým, ultrazukovým a zejména laboratorním a časové souvislosti s covid-19 infekcí a očkováním byla etiologie uzavřena jako možné post-covidové postižení (covid-19 asociovaná koagulopatie) v kombinaci reakce na očkování adenovirovým typem vakcíny proti covid-19. Vzhledem k současné fyzické zátěži horních končetin nelze vyloučit ani souběh s mikrotraumatickým postižením tepen rukou a horních končetin v predisponovaném terénu (dříve pracoval jako dělník v továrně).

Přesto, že šlo o kuřáka a v diferenciální diagnostice se nabízel thrombangiitis obliterans nebo i další vaskulitidy, jeví se tyto jako málo pravděpodobné vzhledem k výše uvedeným časovým souvislostem a také proto, že moderními ultrazukovými technologiemi, s možností posouzení i drobných cév a zejména jejich stěn, nebylo nalezeno charakteristické vaskulitické postižení, tj. zesílení cévní stěny (edémy, „halo fenomen“) na postižených (nebo i jiných) tepnách. Ultrazukový charakter i následný vývoj uzávěrů byl trombotický.

Závěr

Onemocnění covid-19 a stejně tak i vakcinace proti tomuto onemocnění může způsobit tromboembolické komplikace jak v žilním, tak v tepenném řečišti, a to kdekoli v těle. V případě objevení se nové ischemie/cyanózy na končetinách je nezbytné se na prodělání onemocnění covid-19 či na recentně proběhlé očkování aktivně dotazovat. Předkládaná kazuistika také ukazuje na nutnost specializovaného vyšetření i periferního cévního řečiště včetně dlaní rukou (případně plosek nohou) a jednotlivých prstů i za meze zvyklého vyšetření končičního na a. radialis a a. ulnaris u pacientů s nově vzniklými projevy cyanózy končetin.

Literatura

1. Ma, Q., Liu, J., Liu, Q. et al. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4, 12: e2137257, 2021.
2. Chowdhury, P., Bhattacharya, S., Gogoi, B. et al. An update on complications associated with SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)* 10, 10: 1639, 2022.
3. Zhou, F., Yu, T., Du, R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 10229: 1054–1062, Epub 2020.
4. Conway, E. M., Mackman, N., Warren, R. Q. et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol* 22, 10: 639–649, 2022.
5. Vaninov, N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol* 20, 5: 277, 2020.
6. Chan, N. C., Weitz, J. I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood* 136, 4: 381–383, 2020.
7. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383, 2: 120–128, 2020.
8. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 10234: 1417–1418, 2020.
9. Conway, E. M., Prydzial, E. L. G. Is the COVID-19 thrombotic catastrophe complement-connected? *J Thromb Haemost* 18, 11: 2812–2822, 2020.
10. Caillon, A., Trimaille, A., Favre, J. et al. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost* 20, 1: 17–31, 2022.
11. Rao, E., Grover, P., Zhang, H. Thrombosis after SARS-CoV2 infection or COVID-19 vaccination: will a nonpathologic anti-PF4 antibody be a solution? - A narrative review. *J BioX Res* 5, 3: 97–103, 2022.
12. Zuo, Y., Estes, S. K., Ali, R. A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 12, 570: eabd3876, 2020.
13. Vinayagam, S., Sattu, K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci* 1, 260: 118431, 2020.
14. Poor, H. D. Pulmonary thrombosis and thromboembolism in COVID-19. *Chest* 160, 4: 1471–1480, 2021.
15. Bilaloglu, S., Aphinyanaphongs, Y., Jones, S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city health system. *JAMA* 324, 8: 799–801, 2020.
16. Burn, E., Li, X., Delmestri, A. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after vaccination against and infection with SARS-CoV-2 in the United Kingdom. *Nat Commun* 13, 1: 7176, 2022.
17. Cari, L., Naghavi Alhosseini, M., Bergamo, A. et al. Thrombotic events with or without thrombocytopenia in recipients of adenovirus-based COVID-19 vaccines. *Front Cardiovasc Med* 9: 967926, eCollection 2022.
18. Schultz, N. H., Sørvoll, I. H., Michelsen, A. E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 384, 22: 2124–2130, 2021.
19. Cari, L., Alhosseini, M. N., Fiore, P. et al. Cardiovascular, neurological, and pulmonary events following vaccination with the BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, and Ad26.COV2.S vaccines: An analysis of European data. *J Autoimmun* 125: 102742, 2021.
20. Botton, J., Jabagi, M. J., Bertrand, M. et al. Risk for myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism following COVID-19 vaccines in adults younger than 75 years in France. *Ann Intern Med* 175, 9: 1250–1257, Epub 2022.

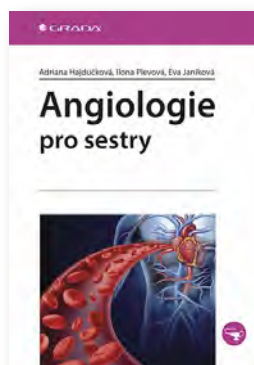
Podpořeno projektem vysokoškolského specifického výzkumu Diferenciální diagnostika a odhad prognózy vnitřních nemocí 6 (MUNI/A/1377/2022).

MUDR. JAN NOVÁK, PH.D.
II. interní klinika LF MU a FNUSA
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: jan.novak@fnusa.cz

anotace

Hajdučková Adriana et al.

Angiologie pro sestry



Tato kniha je určena především nelékařským zdravotnickým pracovníkům v angiologii. Přináší komplexní ošetrovatelský pohled na tento obor.

Publikace je rozdělena do šesti hlavních kapitol, první, úvodní, je věnována oboru angiologie jako takovému (zaměření a stručné historické ohlédnutí). Druhá kapitola mapuje anatomii a fyziologii cévního systému. Ve třetí kapitole je zmíněna patofyziologická problematika – popis procesu vzniku aterosklerózy. Čtvrtá kapitola navazuje popisem klinického stavu u cévních onemocnění, zejména při jejich dekompenzaci. Diagnostické metody, včetně související ošetrovatelské péče, jsou zmíněny v páté kapitole. Šestá kapitola je věnována vybraným léčebným postupům, od základních režimových opatření, přes farmakoterapii až po intervenční výkony.

Kniha je stručně a jasně napsaná, profesionálně zpracovaná (seznam zkratk, dostatečné citace, rejstřík...) a velmi užitečně a prakticky zaměřená. Pro vzdělávání zdravotních sester (ale i řady dalších nelékařských pracovníků a studentů různých oborů) velmi potřebná.

GRADA Publishing, Praha, 2023, 144 × 207, 176 stran, ISBN 978-80-247-4869-6,
cena tištěné knihy 297 Kč, cena E-knihy 252 Kč.
Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Akutní plicní embolie s dramatickým průběhem

Petr Urban, Ladislav Gergely

Interní oddělení, Nemocnice Písek

Souhrn

Trombus zaklíněný v perzistujícím foramen ovale (TSFO – thrombus straddling foramen ovale) je vzácnou, avšak závažnou situací doprovázející zpravidla akutní plicní embolii. V důsledku zvýšeného tlaku v pravostranných srdečních oddílech může u pacientů s foramen ovale patens dojít k jeho otevření, a trombemboly procházející pravou síní se mohou v něm zaklínit či jím proniknout až do levostranných oddílů. Ačkoliv je tento stav spojen s vyšší mortalitou a ohrožuje pacienta paradoxní embolizací, zejména vznikem cévní mozkové příhody (CMP), nejsou pro malý počet publikovaných případů dosud stanoveny jednoznačné doporučené postupy v terapii.

V následující kazuistice prezentujeme případ 65letého muže, u kterého byl po iniciální diagnóze akutní plicní embolie diagnostikován trombus zaklíněný v perzistujícím foramen ovale, který následný klinický průběh onemocnění dramaticky zkomplikoval.

Summary

Acute pulmonary embolism with a dramatic course

Thrombus straddling a patent foramen ovale (TSFO) is a rare but serious situation usually accompanying an acute pulmonary embolism. As a result of the increased pressure in the right-sided heart chambers, it may open in patients with foramen ovale patens, and the thromboemboli passing through the right atrium can become trapped in it or penetrate it to the left-sided heart chambers. Although this condition is associated with a higher mortality rate and threatens the patient with paradoxical embolisation, especially with the occurrence of cerebrovascular accident (CVA), clear recommended procedures for therapy have not yet been established for the small number of published cases.

In the following case report, we present the case of a 65-year-old man who, after the initial diagnosis of acute pulmonary embolism, was diagnosed with a thrombus trapped in a patent foramen ovale, which dramatically complicated the subsequent clinical course of the disease.

Klíčová slova

- foramen ovale patens
- trombus zaklíněný ve foramen ovale
- plicní embolie

Keywords

- foramen ovale patens
- thrombus straddling foramen ovale
- pulmonary embolism

Úvod

Akutní plicní embolie je klinicky častým a zároveň poddiagnostikovaným akutním stavem. To je zapříčiněno dílem i velkou variabilitou klinického obrazu, kolísajícího od prakticky inaparentního postižení, provázející velkou část iliofemorálních žilních trombóz, po závažnou hemodynamickou nestabilitu a rychle progredující obraz obstrukčního šoku. Stratifikace prognózy pacientů se opírá právě o přítomnost hemodynamické nestability při dělení na high-risk (hemodynamicky nestabilní) a nonhigh-risk (hemodynamicky stabilní).^{1,2} Druhá skupina je dále stratifikována podle echokardiografických známek selhávání pravé komory, laboratorních markerů poškození myokardu a dysfunkce pravé komory (troponinu a NT-proBNP) a klinických parametrů závažnosti a komorbidit (PESI skóre)

na plicní embolii s nízkým, nižším středním či vyšším středním rizikem² (tab. 1). Terapie u vysoce rizikové plicní embolie tkví v rychlé reperfuzi, jejímž základem je systémová trombolýza spolu s heparinizací.^{1,2} V případě kontraindikací trombolytické léčby je indikována chirurgická či endovaskulární embolektomie. U embolií se středním a nízkým rizikem je léčba obdobná jako u hluboké žilní trombózy a může být započata podáváním nízkomolekulárního heparinu (LMWH) s převodem na novější orální antikoagulantia (NOAC) či může již od začátku být vedena strategií single-drug-approach pouze pomocí NOAC.^{1,2,3}

Trombus-in-transit je vzácným urgentním stavem, který je v 98 % asociován právě s akutní plicní embolií.^{4,5,6} Charakterizuje jej přítomnost volných či částečně zaklíněných trombembolů v pravostranných srdečních oddílech, které ještě plně neembolizovaly do plicnice. Jeho incidence u pacientů s plicní

Tab. 1: Stratifikace rizika úmrtí na akutní plicní embolii

(upraveno dle Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie)

Riziko časného úmrtí	Parametry rizika			
	Hemodynamická nestabilita	Klinické parametry závažnosti PE a/nebo komorbidit: třída PESI III-V nebo sPESI ≥1	Dysfunkce PKS na TTE nebo CT angiografii plicnice	Elevace hodnot srdečních troponinů
Vysoké	+	(+)	+	+
Střední	Vyšší střední riziko	+	+	+
	Nižší střední riziko	-	+	jeden (nebo žádný) pozitivní
Nízké	-	-	-	-

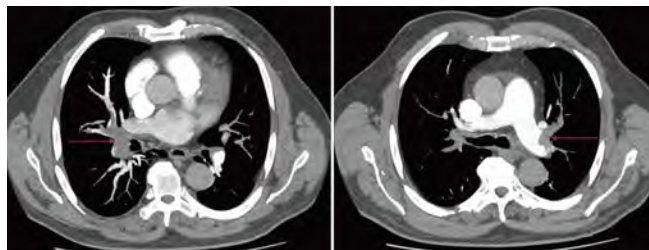
embolií je odhadována na 4–18 %.^{7,8} Samotná přítomnost pravostranných intrakardiálních trombů je spojena se zvýšenou mortalitou, odhadovanou až na 44 %.^{1,8} Obdobně zvyšuje mortalitu u pacientů s plicní embolií přítomnost zkratu skrze foramen ovale patens.^{1,9} Perzistující foramen ovale (PFO) je přítomno dle statistik u 20–30 % populace, je tedy zdaleka nejčastějším intrakardiálním zkratem.^{9–12} Za fyziologických podmínek je pasivně uzavřeno vyšším tlakem v levé srdeční síni. K jeho otevření může dojít za situace, kdy tlak v pravé síni převyší hodnotu tlaku v síni levé – buď krátkodobě, např. při aktivitách charakteru Valsalvova manévru jako kašláni, kýčání, dřepu či defekaci či dlouhodobě v situaci plicní hypertenze, která provází i plicní embolii. Díky možnosti pronikání pevných částic, zejména trombů a trombembolů, skrze otevřené PFO je tento potenciální zkrat významným rizikovým faktorem u kryptogenních cévních mozkových příhod.^{9,12} Obdobným mechanismem s embolizací drobných částic a přechodnou okluzí přírodních mozkových tepen, s následným uvolněním vazoaktivních působků, je přítomnost foramen ovale patens asociována i s migrénou.¹² Za přítomnosti trombu-in-transit může u pacientů s PFO dojít k zaklínění trombu v nyní otevřeném defektu v síňovém septu či jeho uvolnění do levostranných oddílů. Tento nález je u pacientů s plicní embolií celkově vzácný, avšak prognosticky velmi nepříznivý.^{1,4} Uvolnění trombembolu hrozí systémovou embolizací, zejména vznikem rozsáhlé cévní mozkové příhody. Taková situace je proto závažným urgentním stavem, jehož mortalita dosahuje 13,9 %.¹³ Pro vzácnost této jednotky však dosud chybí jednoznačná terapeutická doporučení i randomizovaná studie, která by ze samotné povahy stavu byla jen obtížně proveditelná.¹³

VALSALVA ANTONIO MARIA (1666–1723) – italský anatom. Jezuitské školství mu poskytlo vzdělání v matematice a přírodních vědách, ve studii pokračoval v Bologni. V roce 1687 získal doktorát filozofie a medicíny. Ihned po škole působil jako hygienik v Bologne, věnoval se výuce a vědeckému bádání, profesorem na boloňské univerzitě od roku 1705. Ve svém díle *De aere humana tractatus* popsal Eustachovu trubici a její funkce a řadu dalších útvarů středního ucha, vč. Valsalvova manévru (dnes užívaného k jiným účelům, než jej V. navrhl). Sinus aorte (V. sinus) popsal ve své korespondenci, takže popis byl publikován až po jeho smrti. (zdroj informací: archiv redakce)

Kazuistika

65letý muž, anamnesticky léčen pro distální hlubokou žilní trombózu, jinak zdravý, byl přijat na interní oddělení pro progredující dušnost, trvající dva týdny. Iniciálně byla objektivně přítomna dušnost NYHA III, patrná již při chůzi po ambulanci, lehká hypertenze (TK 150/110 mmHg), tepová frekvence 90/min a spontánní saturace O₂ byla 92 %. Ačkoliv si pacient

Obr. 1: Průkaz bilaterální plicní embolie na CT angiografii plicnice



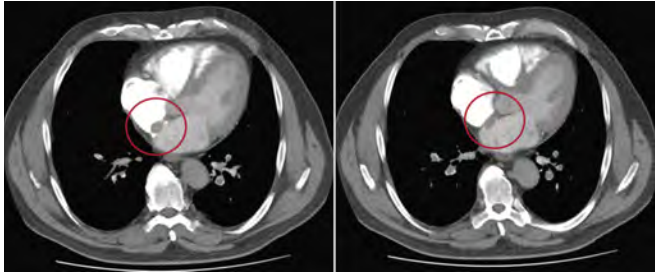
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Trombus-in-transit v pravé síni, zasahující i do pravé komory



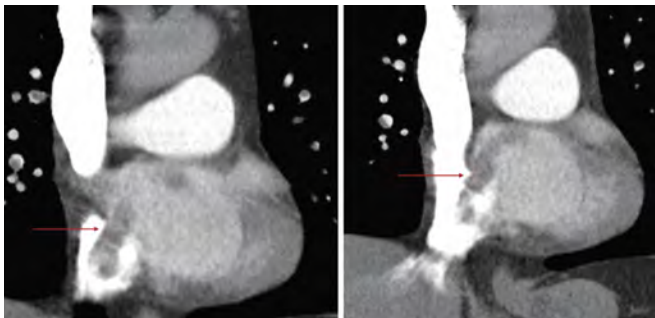
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Trombus-in-transit po obou stranách síňového septa



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 4: Trombus prostupující defektem v síňovém septu



Zdroj obrázku: archiv autorů

stěžoval i na bolest v pravé podkolenní jamce, bylo při fyzikálním vyšetření palpačně tužší naopak levé lýtko, byla viditelná zvýšená jugulární náplň a poslechově byly přítomny chrůpky při plicních bázích. Bylo proto vysloveno podezření na recidivu hluboké žilní trombózy a současnou plicní embolií. Pacient podstoupil CT angiografii plicnice, která potvrdila bilaterální embolizaci do větví plicnice (obr. 1). Zároveň však byla zachycena i přítomnost patologických útvarů v pravé síni prolábujících do pravé komory (obr. 2) a přítomných i na levosíňové straně síňového septa (obr. 3), zřetelně procházejících skrze defekt v síňovém septu (obr. 4). Byla proto doplněna transthorakální echokardiografie, kde byly popsány rozsáhlé tromby-in-transit, prolábující z pravé síně do pravé komory (obr. 5), procházející defektem v síňovém septu a již prolábující přes mitrální chlopuň i do levé komory (obr. 6). Dále byla prokázána dysfunkce pravé komory srdeční a elevace troponinu i NT-pro-BNP. U pacienta s akutní plicní embolií tak byla potvrzena diagnóza trombu zaklíněného v perzistujícím foramen ovale. Ačkoli byl pacient hemodynamicky stabilní a dle prognostické stratifikace proto náležel do kategorie středního vyššího rizika, jeho individuální riziko bylo významně zvýšeno přítomností intrakardiálních embolů a hrozící systémovou embolizací. V úvodu byl podán LMWH (enoxaparin) 1 ml s.c. a pacient byl konzultován se spádovým kardiocentrem. Bylo doporučeno podání nízkodávkové trombolýzy, tedy alteplasa v dávce 10 ml iniciálním bolusem, a následně kontinuálně rychlostí 5 mg za hodinu. Po čtyřech hodinách podávání trombolýzy se však pacientův stav zkomplikoval rozvojem levostranné hemiplegie, dysartrie a klinickými známkami ischemie pravé horní končetiny, která byla chladnější s nehmátným pulzem na a. brachialis. CT angiografie mozku prokázala akutní uzávěr pravostranných

Obr. 5: Trombus-in-transit v pravé i levé síni



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 6: Trombus-in-transit prolábující přes mitrální chlopuň do levé komory

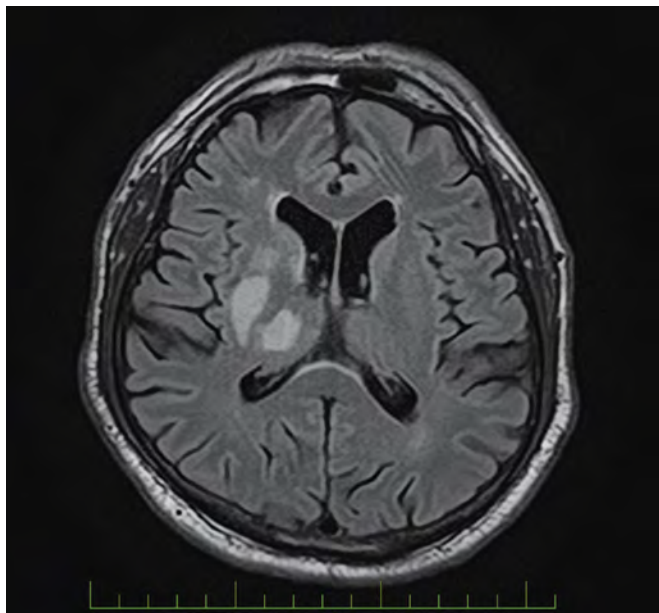


Zdroj obrázku: archiv autorů

FOGARTY TOMAS J. (1934) – americký chirurg. Fogarty absolvoval Xavier University s bakalářským titulem z biologie v roce 1956 a pokračoval na University of Cincinnati College of Medicine, kde v roce 1960 promoval summa cum laude. Roku 1965 absolvoval chirurgickou rezidenturu na lékařské fakultě Oregonské univerzity. Je znám především díky svému vynálezu balónkového katetru, který znamenal revoluci v léčbě embolizací. (zdroj informací: archiv redakce)

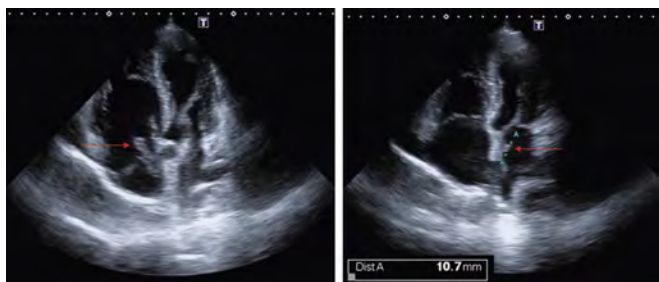
a. carotis interna a a. cerebri media. Pacientovi byla tedy ještě dodána alteplasa do dávky adekvátní akutní cévní mozkové příhody, a byl urgentně odeslán do cerebrovaskulárního centra k mechanické trombektomii. Těsně před transportem provedená echokardiografie již neprokázala intrakardiální tromby, které zřejmě podmiňovaly právě vzniklou embolizační CMP. Po provedení cerebrovaskulární rekanalizace byla ještě doplněna Fogartyho embolektomie z uzavřené pravostranné a. axillaris. Po odeznění akutního stavu byl pacient v druhé době indikován k uzavření perzistujícího foramen ovale patens

Obr. 7: Ischemická ložiska v pravé hemisféře na kontrolním MR vyšetření



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 8: Intrakardiální tromby s drobnou levosíňovou komponentou



Zdroj obrázku: archiv autorů

AMPLATZER KURT (1925) – rakouský radiolog. Narodil se v Rakousku, ale většinu své pracovní kariéry strávil na University of Minnesota. Mezi prvními provedl v roce 1958 perkutánní katetrizaci srdce. Navrhl Amplatzerův septální okluder. (zdroj informací: archiv redakce)

Amplatzerovým okluderem. I přes včasnou léčbu vzniklé CMP byly na kontrolním vyšetření mozku magnetickou rezonancí patrná postischemická ložiska (obr. 7). Pacientův funkční stav se však postupně zlepšoval, za intenzivní rehabilitace byl schopen chůze s oporou, byl bez poruch polykání a jevil jen frustrní dysartrii, a z neurologického hlediska u něj přetrvávaly spíše obtíže charakteru dyspraxie a ataxie dolních končetin. Proto byl dále přeložen k intenzivní rehabilitaci do odborného léčebného ústavu.

Pro srovnání, v témže roce byl na našem oddělení ošetřen 78letý pacient, taktéž pro akutní plicní embolii. Echokardiograficky byly rovněž zjištěny objemné tromby-in-transit v pravé srdeční síni, zároveň zaklíněné ve foramen ovale a zasahující do levé síně. Levosíňová komponenta trombů byla však u tohoto pacienta drobná (zhruba 11 mm v průměru) a neprolabovala přes mitrální chlopuň (obr. 8). Dále byla echokardio-

graficky zřejmá dilatace pravé komory a její hypokineze. Pacient byl hemodynamicky stabilní, z hlediska stratifikace proto spadl taktéž do kategorie středního vyššího rizika. Byl zaléčen podáním nefrakcionovaného heparinu kontinuálně intravenózně a odeslán do spádového kardiocentra. U tohoto pacienta se nejen nerozvinula manifestní paradoxní embolizace, ale při přijetí v kardiocentru již nebyly intrakardiální tromby-in-transit echokardiograficky vůbec patrné. U tohoto pacienta byl již další průběh léčby bez komplikací.

Diskuse

TSFO je vzácnou, ale závažnou komplikací tromboembolické nemoci, spojenou s přítomností intrakardiálních trombů-in-transit a perzistujícího foramen ovale. Zpravidla doprovází akutní plicní embolii, kdy se díky zvýšenému tlaku v pravostranných srdečních oddílech může embolus u pacientů s perzistujícím foramen ovale vydat cestou tohoto defektu v síňovém septu, zaklínit se v něm či se dokonce uvolnit do levostranných oddílů.^{1,2,8,12,13} Tato situace výrazně zvyšuje individuální riziko pacienta s plicní embolií, neboť zároveň hrozí paradoxní kardiembolická CMP.

V diagnostice TSFO se ve většině případů uplatňuje již CT angiografie plicnice, prováděná pro potvrzení diagnózy plicní embolie. V některých případech lze zobrazit výpadky v kontrastní náplni, odpovídající procházejícím embolům, v lumen srdečních síní či komor či v případě TSFO přiléhající z obou stran k síňovému septu (obr. 3). Echokardiografie však v detekci transitních trombů dosahuje významně větší výtěžnosti.⁹ Transtorakální echokardiografie (TTE) poskytuje v diagnostice TSFO dle metaanalýz až 87% diagnostickou přesnost, a u transezofageální echokardiografie (TEE) se přesnost blíží 100%.¹³ Zároveň jsou echokardiografické parametry funkce pravé komory nezbytné pro bližší stratifikaci non-high risk pacientů, a sériově provedená echokardiografie je doporučována ke sledování efektu léčby.¹⁹ Dle stanoviska American Heart Association je také doporučen echokardiografický screening PFO u pacientů s plicní embolií. Zároveň je část případů TSFO nezobrazitelná pomocí transtorakální echokardiografie, což dále podtrhuje diagnostický význam TEE, která může být prováděna i perioperačně k navigaci embolektomie.^{9,10,14}

Optimální terapeutický přístup k pacientům s TSFO je dosud nejasný. Jednoznačná doporučení i klinická randomizovaná studie pro léčebný postup u těchto pacientů zatím chybí, proto lze vycházet pouze z retrospektivních analýz publikovaných případů. Pro obavy z fragmentace trombu vlivem trombolýzy se zejména u hemodynamicky stabilních pacientů častěji volí kardiokirurgický přístup. Chirurgická embolektomie má dle metaanalýzy u těchto pacientů výrazně nižší 60denní mortalitu oproti trombolýtické terapii.¹³ Dle stanoviska American Heart Association také snižuje riziko vzniku CMP.⁷ Oproti tomu, podání trombolýzy je spojováno s vyšším rizikem fragmentace trombu a častější embolizací, která přispívá k mortalitě. V metaanalýze byla trombolýza u hemodynamicky stabilních pacientů spojena s významně vyšší 60denní mortalitou.¹³ U pacientů s high-risk embolií, kteří se od začátku prezentují obrazem

obstrukčního šoku, srdeční zástavy či hemodynamické nestability, je však celková mortalita obecně vyšší a je srovnatelná u všech léčebných strategií.¹⁴ Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou refrakterní kardiogenní šok, následně rozsáhlá cévní mozková příhoda a komplikace terapeutického postupu. U pacientů s četnějšími komorbiditami či proběhlou CMP je alternativou ke kardiochirurgickému přístupu antikoagulace pomocí heparinu (nefrakcionovaného či LMWH), která vykazuje srovnatelnou mortalitu.¹³ Postterapeutické embolické příhody se vyskytovaly souhrnně v 8,3 % případů, u chirurgické embolektomie však byl jejich počet významně nižší oproti ostatním přístupům.¹³ Pro riziko paradoxní embolizace a závažnost jejích následků je zásadní velikost, rozsah a mobilita levostranné části trombu – zatímco velké, serpiginózní tromby-in-transit prolabující až přes mitrální chlopuň do levé síně jsou náchylnější k fragmentaci vlivem léčby a k paradoxní embolizaci, menší a oblé tromby obecně lépe regredují i na konzervativní terapii pomocí antikoagulace hepariny. Tento vztah dokumentuje i případ druhého pacienta z této kazuistiky. Dle případů pacientů sledovaných sériovou echokardiografií byl medián rezoluce trombu při léčbě hepariny dvanáct dní, po podání trombolýzy došlo k vymizení trombu mezi čtyřmi hodinami až šesti dny.¹⁴

Závěr

Předloženou kazuistikou bychom chtěli poukázat na riziko závažné komplikace akutní plicní embolie, která se díky prevalenci PFO může týkat až 30 % všech pacientů. Klíčovou diagnostickou metodou je v tomto případě echokardiografie, s vysokou mírou spolehlivosti, dosahující konkrétně u TEE až 100 %. Optimální terapeutický přístup musí být volen individuálně s ohledem na komorbiditu a rizikovost konkrétního pacienta, jelikož jednotné doporučené postupy v léčbě této jednotky dosud neexistují.

Literatura

1. Nuñez, R., Sanchez, A. J., Berber, S. et al. Case report: Thrombus in transit-a cause of impending paradoxical embolism. *Eur Heart J Case Rep* 5, 2: ytaa580, eCollection 2021.
2. Rokyta, R., Hutyra, M., Jansa, P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *CorVasa* 62, 2: 154–182, 2020.
3. Prandorini, P., Barbar, S., Vedovetto, V. et al. Treatment of venous thromboembolism: the single-drug approach. *Clinical Practice* 10, 5: 607–613, 2013.
4. Huang, Y. X., Chen, Y., Cao, Y. et al. Thrombus straddling a patent foramen ovale and pulmonary embolism: A case report. *World J Clin Cases* 8, 20: 4902–4907, 2020.
5. Prota, C., Citro, R., Silverio, A. et al. Thrombus straddling a patent foramen ovale. *Monaldi Arch Chest Dis* 80, 3: 137–139, 2013.
6. Dhulipala, V., Fayoda, B. O., Kyaw, H., Ayala-Rodrigues, C. Thrombus in transit: extract or dissolve? *Cureus* 12, 8: e9550, 2020.
7. Ruiz, N. L. Impending paradoxical embolism across the interatrial septum. *J Bras Pneumol* 39, 2: 245–247, 2013.
8. Sabbagh, E., Elzanaty, A. M., Alhourani, O., Sheik, M. „Clot in Transit“: Percutaneous or surgical approach? *CathLabDigest* 28, 2: 32–33, 2020. [cit. 6. 2. 2023]
9. Nam, S. B., Kim, Ch. M., Cho, S. A. et al. Thrombus entrapped by patent foramen ovale in a patient with pulmonary embolism: a case report. *Korean J Anesthesiol* 68, 1: 70–73, 2015.
10. Sattiraju, Masri, C. S., Liao, K., Missov, Three-dimensional transesophageal echocardiography of a thrombus entrapped by a patent foramen ovale. *Ann Thorac Surg* 94, 4: e101–e102, 2012.
11. de Oliveira, M. A. B., da Rocha Sabbag A. T., Brandi, C. A. et al. Surgical treatment for thrombus straddling a patent foramen ovale. *Brazi J Cardiovasc Surg* 31, 5: 406–408, 2016.
12. Windecker, S., Stortecky, S., Meier, B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 64, 4: 403–415, 2014.
13. Seo, W. W., Kim, S. E., Park, M. S. et al. Systematic review of treatment for trapped thrombus in patent foramen ovale. *Korean Circ J* 47, 7: 776–785, 2017.
14. Fauveau, E., Cohen, A., Bonnet, N. et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: Impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis* 101, 10: 637–644, 2008.

MUDR. PETR URBAN
Interní oddělení
Nemocnice Písek, a.s.
Karla Čapka 589/32
397 01 Písek

Společná publikace v časopise Kazuistiky v angiologii a Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL.

Co je nového v oblasti CVD?

zjistíte na

www.kazuistiky.cz





KAZUISTIKY
v angiologii



KAZUISTIKY
v diabetologii

s1 | 20
23



Syndrom diabetické nohy

2. června 2023, Praha

výběr abstrakt

Syndrom diabetické nohy

Angiologické zajímavosti z mezioborového sympozia s mezinárodní účastí

Mezioborové sympozium s mezinárodní účastí věnované problematice **Syndromu diabetické nohy** se v minulosti pravidelně konalo vždy v listopadu. Letos poprvé proběhlo (a nejspíše tak zakládá novou tradici) v jarním termínu – 2. června 2023. Uspořádala ji Podiatrická sekce České diabetologické společnosti ve spolupráci s Českou chirurgickou společností a Českou podiatrickou společností. Odbornými koordinátory konference byli ustanoveni prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D., doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D. a MUDr. Miroslav Koliba, MBA, MHA, LL.M. Nakladatelství GEUM mělo tu čest být mediálním partnerem této akce a proto jsme pro Vás mohli připravit sborník abstrakt z této konference. Dostupný je v podobě společného suplementa časopisů *Kazuistiky v diabetologii* a *Kazuistiky v angiologii* v elektronické podobě ke stažení i prohlížení na našich internetových stránkách www.kazuistiky.cz

V tomto čísle jsme pro Vás vybrali několik abstraktů s angiologickou problematikou.

Zkušenosti cévního chirurga v léčbě syndromu diabetické nohy

Karol Sutoris

Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha



Syndrom diabetické nohy (SDN) patří mezi nejzávažnější pozdní komplikace diabetu a nadále setrvává nejčastější příčinou hospitalizace pacientů s diabetem. Ještě před 30 lety byla většina diabetických ulcerací nohy (DFU) považována za mechanickou, neuropatickou, ale rozsáhlá mezinárodní prospektivní multicentrická studie Eurodiale (The European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity) prokázala, že u více než 50 % byla jejich lokalizace tzv. non-plantární, tudíž etiologie (neuro)ischemické. Chronická ischemická složka (PAD = Peripheral Arterial Disease) u SDN je tak kauzální příčinou chronické ischemie ohrožující končetinu (CLTI). PAD u diabetika postihuje převážně tepny bércevého řečiště, je často komplikovaná neuropatií i infekcí a je charakterizovaná přítomností mediokalcinózy a chabé kolateralizace.

Cílem revaskularizace u nemocných s CLTI je zejména zhojení DFU, léčba (u diabetiků méně časté) klidové bolesti, prevence amputace, deproximalizace amputační linie či zlepšení hojení operační rány po amputaci, nebo záchrana selhaného bypassu. Pohotový terapeutický přístup „čím dříve, tím lépe“ může být lákavý, ale ze zkušeností víme, že až u 50 % pacientů s DFU a PAD lze očekávat vyléčení bez revaskularizace. Přísnou výjimkou jsou pacienti s infikovanou DFU v terénu PAD, kteří odklad cévní intervence nesou. V těchto případech „náhlých příhod cévních“ platí známé pravidlo „čas = tkáň“, a proto jsou považovány za období akutního infarktu myokardu nebo iktu. Agresivnější diagnostickou rozvahu a promptnější časování léčby tedy volíme zejména u pacientů se známkami masivní infekce, resp. sepse, u defektů větších než 5 cm² a zasahujících hlouběji než podkožně, ulcerací v patní oblasti, dále u pacientů s renálním selháním a v případech dosud neúspěšné řádné dlouhodobé léčby SDN.

Důležitost zachování dlouhodobé průchodnosti cévní rekonstrukce je z hlediska osudu pacienta méně významná než zhojení defektu nebo záchrana jeho končetiny. Lokální nález nekomplikované suché, ohraničené či apikální nekrózy nám dává čas pro dokonalé vyšetření cévního, nutričního statusu a komorbidit pacienta a zvláště pak kardiovaskulárních rizik spojených s dalším léčebným plánem. Minor amputaci bez angiologického vyšetření považujeme za chybu hrubou a už poněkud obsolentní. Major amputaci bez konzultace cévního chirurga pak v dnešní době již za léčbu *non lege artis*.

K objektivizaci stupně a rozsahu CLTI nám v první linii diagnostických algoritmů standardně slouží index kotníkových tlaků (ABI = Ankle-Brachial Index). ABI má však u diabetiků, pacientů s mediokalcinózou, svá omezení. Pro časté falešně negativní hodnoty tak vhodnější volbou bývá index prstových tlaků (TBI = Toe-Brachial Index) a měření transkutánní tenze kyslíku (TcPO₂ = Transcutaneous Oxygen Pressure). Digitální subtrakční angiogram, MR- či CT-angiogram patří již k zlatému standardu diagnostiky CLTI. Je potřeba ale neustále mít na paměti, že vždy léčíme konkrétního pacienta, nikoliv „jeho obrazovou dokumentaci v PACSu“. Konzervativní, neinvazivní postup pak volíme u pacientů imobilních, neperspektivních chůze a nemocných s životní prognózou kratší než tři měsíce.

Zcela zásadní roli v léčbě CLTI u diabetiků hraje přítomnost vhodného autologního cévního štěpu ke konstrukci klasického infrainguinálního bypassu. Metodou volby je femorokrurální autovenózní bypass. V případě absence kvalitní, ideálně ipsilaterální, v. saphena magna v rámci žilního mappingu volíme jako první pokus o revaskularizaci cestou endovaskulární. V porovnání s otevřenou cévní operativou se z dlouhodobého hle-

diska zdají být tyto miniinvazivní techniky méně výhodnými – vykazují zhruba trojnásobně vyšší potřebu reintervencí. U každé cévní rekonstrukce je samozřejmě klíčovým úspěch klinický, ne pouze úspěch technický.

Asi nejzásadnějším posunem v léčbě CLTI u diabetiků je možnost vhodného využití hybridních operačních technik, které již dnes lze považovat za indikace rutinní. S nadějí vzhlížíme jistě i k pokročilým metodám endovaskulární cévní rekanalizace, např. použití lékem potažených balonů / stentů, retrográdnímu tibiopedálnímu a transkolaterálnímu přístupu, pedální angioplastice. V posledních letech pozorujeme slibný návrat k myšlence hluboké žilní arterializace (DVA = Deep Venous Arterialization). Protože selekce vhodných adeptů k DVA z řad pacientů se SDN je nesmírně obtížná a přímo závislá na doposud celosvětově malých zkušenostech provádějících center,

nejedná se ještě o metodu pevně etablovanou v léčbě CLTI. Velmi nadějně výsledky přináší i experimentální léčba autologními kmenovými buňkami u pacientů s nemožností instrumentace.

Rozhodnutí o cévní inoperabilitě (kategorie tzv. no-option pacientů) je vždy východiskem pravidelného multidisciplinárního týmu (cévní chirurgové, diabetologové – podiatři, angiologové a intervenční radiologové) a je závislé na zkušenostech a preferencích daného pracoviště. Mezioborová spolupráce je tak v cévních indikacích u pacientů se SDN a jejich léčbě zcela zásadní. Pro dobro pacienta není ostudou ani jeho reference jinému kolegovi – odborníkovi či centru. Následná péče včetně dobře nastaveného režimu, rehabilitace a antitrombotické léčby pacienta s CLTI je důležitá nejméně stejně jako léčba vlastní.

Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) v režimu diagnostiky a léčby syndromu diabetické nohy



Tomáš Novotný^{1,2}, Kamal Mezian³

¹Ortopedická klinika Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Ortopedická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

³Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Sonografie je neinvazivní diagnostická metoda, která vzhledem ke své ekonomické, materiální a již i personální dostupnosti zažívá bezprecedentní nárůst napříč medicínskými obory. Pro stále častější využití této metody specialisty – neradiology je globálně poptávána potřeba zjednodušených vyšetřovacích algoritmů s kratší učební křivkou, ale i přesto definovatelnými diagnostickými výstupy, se snadnou intepretovatelností a přenositelností. Tyto požadavky jednoznačně splňuje tzv. Point-of-Care ultrasonografie (POCUS). Jejím hlavním cílem je přinést do vyšetřovacích algoritmů řady klinických oborů další možnosti k zodpovězení diagnostických či terapeutických otázek, popřípadě k usnadnění cílené terapie. Toto vyšetření nemá v žádném případě nahradit sofistikované zobrazovací metody provedené specialistou – radiologem. Při jejím správném použití však vede k prokazatelně rychlejšímu a přesnějšímu stanovení diagnózy a tím také k rychlejšímu a přesnějšímu nastavení terapie. Zefektivňuje se tak péče o pacienta se všemi následnými. Sonografie je z výše uvedených důvodů zcela správně doporučována Světovou zdravotnickou organizací při dispenzarizaci chronicky nemocných pacientů.

V režimu POCUS diagnostiky a léčby syndromu diabetické nohy přináší sonografie možnost snazšího zodpovězení některých diagnosticko-terapeutických otázek:

1) Jedná se o difuzní otok/tumor tkáně, nebo o kolekci volné tekutiny?

2) Jedná se o kolekci volné tekutiny v kloubu, preformované tělní dutině či v tkáni?

3) Je palpovaná kontura skeletu/šlachy opravdu narušena?

4) Je možné sonograficky zacílit punkci volné tekutiny?

Správné a časné zodpovězení těchto otázek může vést k efektivnějšímu postupu v následné léčbě možných komplikací syndromu diabetické nohy a urychlit tak výslednou terapeutickou intervenci.¹

5) Dochází u pacienta k rozvoji ischemické choroby dolních končetin?

Dle studií se jeví jako velmi efektivní marker rozvoje ischemické choroby dolních končetin formace abnormalit ve formaci tzv. „distal tibial waveform“.²

6) Došlo ke změně struktury, či elasticity podkoží a hlouběji uložené pojivové tkáně v místě vzniklého kožního defektu, nebo v místě jeho vznikem ohroženého?

Literatura poukazuje na efektivitu použití metody elastografie ve sledování struktury tkání, a to jak u defektů potencionálních, defektů již vzniklých, tak u defektů reepitelizovaných a zcela zhojených.³

Ve výčtu možných klinických aplikací umožňuje POCUS zpřesnění provedení fyzikálního vyšetření, což považujeme za jednoznačný benefit. Rozšíření těchto efektivních zjednodušených ultrasonografických vyšetřovacích algoritmů pro posouzení možných patologií a intervencí v krajinách pohybového aparátu na úrovni jak primární péče, tak na úrovni specialistů – neradiologů již v široké míře probíhá. Mezioborová diskuse o vhodnosti, patřičnosti či proveditelnosti takových výkonů již postrádá relevanci a je nutné se zaměřit spíše na kvalitní formát edukace příslušných odborností.

Literatura

1. Pieruzzi, L., Napoli, V., Goretti, C. et al. Ultrasound in the modern management of the diabetic foot syndrome: A multipurpose versatile toolkit. *Int J Low Extrem Wounds* 19, 4: 315–333, 2020.
2. Vriens, B., D'Abate, F., Ozdemir, B. A. et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med* 35, 7: 895–902, 2018.
3. Henshaw, F. R., Reid, I. B., Spencer, A. M., Turner, D. E. Point of care ultrasound imaging as a wound assessment tool in diabetic foot ulcers: a case series. *J Wound Care* 29, Supl. 8: S28–S34, 2020.

Zkušenosti s autologní buněčnou terapií těžké ischemie a perspektivy do budoucna

Michal Dubský¹, Jitka Husáková¹, Dominika Sojáková¹, Vladimíra Fejfarová¹, Andrea Němcová¹, Veronika Wosková¹, Karol Sutoris²

¹Centrum diabetologie, IKEM, Praha

²Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha



Úvod

Mezi standardní metody revaskularizace u diabetiků patří perkutánní transluminální angioplastika (PTA) nebo cévní bypass. Jejich přímým porovnáním se zabývaly i dvě recentně publikované studie. Ve studii BEST-CLI publikované v *New England Journal of Medicine* v prosinci 2022 bylo porovnáno 1 434 pacientů (716 léčených PTA a 718 bypasssem) a bylo zjištěno, že u pacientů, kteří mají zachovanou vlastní v. saphena magna v dobré kvalitě je výhodnější použít jako revaskularizaci první volby bypass před PTA.¹ Pacienti léčení bypasssem měli významně méně opětovných revaskularizací a dále menší výskyt kompozitního endpointu MALE (major adverse limb event; $p < 0,001$). Ve studii BASIL-2 publikované v dubnu 2023 v *Lancetu* na druhou stranu na menším počtu pacientů (173 léčených PTA a 172 bypasssem) nebyl pozorován významný rozdíl mezi oběma léčebnými metodami.² Faktem ale zůstává, že u nejtěžších forem chronické končetinové ohrožující ischemie (CLTI) lze obvykle léčit pouze dvě třetiny pacientů a u více než poloviny z nich nemusíme dosáhnout žádoucího klinického efektu. Jedním z nadějných postupů je také arterializace hlubokých žil dolní končetiny (DVA), při které se vytvoří anastomóza mezi proximálním arteriálním přítokem a distální žilou a zároveň se odstraní žilní chlopně. Arterializace DVA tedy umožní přítok krve do distálních částí dolní končetiny i když je končetina postižená, čím se dosáhne redukce bolesti a zlepšení hojení defektů.³ U pacientů bez možnosti standardní revaskularizace je indikována léčba pomocí autologních buněčné terapie (ACT). I když je podle recentních metaanalýz ACT účinnou a bezpečnou metodou v léčbě CLTI^{4,5}, dlouhodobý klinický efekt terapeutické revaskularizace při využití ACT u diabetických paci-

entů s chronickou končetinovou ischemií (CLTI) zůstává nejasný.

Cílem naší práce bylo zhodnotit dlouhodobý efekt buněčné terapie CLTI u syndromu diabetické nohy (SDN) a porovnat její výsledky s opakovanou PTA (re-PTA) a s konzervativní léčbou.

Metody

Do studie bylo zařazeno 130 pacientů se SDN a CLTI (definovanou jako transkutánní tenze kyslíku – $TcPO_2 < 30$ mmHg po neúspěšné standardní revaskularizaci) léčených v našem podiatrickém centru v letech 2008–2017. Všichni pacienti zařazení do studie byli ohroženi vyšší amputací. 45 pacientů bylo léčeno metodou ACT, 43 pacientů podstoupilo re-PTA a 42 pacientů bylo léčeno konzervativně a tvořili kontrolní skupinu. V průběhu pětiletého sledování byla hodnocena mortalita a výskyt vysokých amputací a amputation-free survival pomocí křivek Kaplan-Meier. Změny $TcPO_2$ byly rovněž hodnoceny po celou dobu pětiletého sledování.

Výsledky

Pacienti ve všech třech skupinách se významně nelišili v demografických charakteristikách. Frekvence komorbidit (hypertenze, ischemická choroba srdeční, konečné stadium onemocnění ledvin) se mezi skupinami rovněž významně nelišila. Pacienti ve skupině ACT a v kontrolní skupině měli významně závažnější vstupní angiografické nálezy podle Grazianiho a GLASS klasifikací v porovnání se skupinou re-PTA ($p = 0,003$ a $p < 0,001$), ale mezi všemi skupinami nebyly pozorovány vý-

znamné rozdíly ve vstupních hodnotách TcPO₂. Výskyt vysokých amputací po 5 letech byl významně nižší ve skupinách ACT a re-PTA ve srovnání s kontrolní skupinou (28,9 % a 20,9 % vs. 64,2 %, p = 0,011, resp. 0,002). Amputation-free survival byl významně delší jak v re-PTA skupině (p < 0,001), tak i v ACT skupině (p = 0,007) oproti skupině kontrolní. Ve skupině ACT byla zaznamenána tendence k nižší mortalitě a ve skupině re-PTA signifikantně nižší mortalita ve srovnání s kontrolní skupinou (35,6 % a 25,6 % vs. 61,9 %, p = 0,09 a 0,012). TcPO₂ byl významně zvýšen v obou aktivně léčených skupinách oproti skupině kontrolní i po 5 letech (v obou případech p < 0,001).

Závěr

Naše studie prokázala významně nižší výskyt amputací a zvýšené přežívání u pacientů s CLTI léčených ACT a re-PTA oproti pacientům léčeným konzervativně. Autologní buněčná terapie pomocí mononukleárních buněk z kostní dřeně je nadějnou metodou pro léčbu diabetiků s CLTI, jejíž efekt je srovnatelný s opakovanou PTA, i když je indikována u pacientů bez možnosti standardní revaskularizace a se závažnějším angiografickým nálezem. Hlavní perspektivu do budoucna týkající se buněčné terapie SDN vidím v léčbě méně závažných pacientů, kteří mají lepší prognózu a tudíž mohou déle benefitovat z terapeutické revaskularizace pomocí ACT. Zajímavou

možností je také kombinace ACT a PTA k zesílení revaskularizačního efektu zacíleného jak na makrocirkulaci, tak i na mikrocirkulaci.

Literatura

1. Farber, A., Menard, M. T., Conte, M. S. et al.; BEST-CLI Investigators. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 387, 25: 2305–2316, 2022.
2. Bradbury, A. W., Moakes, C. A., Popplewell, M. et al.; BASIL-2 Investigators. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* S0140–6736, 23: 00462–2, 2023.
3. Shishebor, M., Powell, R. J., Montero-Baker, M. F. et al.; PROMISE II Investigators. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 388, 13: 1171–1180, 2023.
4. Beltrán-Camacho, L., Rojas-Torres, M., Durán-Ruiz, M. C. Current status of angiogenic cell therapy and related strategies applied in critical limb ischemia. *Int J Mol Sci* 22, 5: 2335, 2021.
5. Sun, Y., Zhao, J., Zhang, L. et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update. *Stem Cell Res Ther* 13, 1: 416, 2022.

Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU a projektem MZO 00023001.

Cévní vyšetření u diabetika

Pavlaína Piřhová

Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Vyšetřovací metody periferní cirkulace zahrnují škálu postupů od anamnézy přes klinické vyšetření k instrumentálním metodám.

V anamnéze se ptáme na přítomnost klaudikací a klidových bolestí, bohužel u diabetiků s neuropatií nemusí být manifestovány a první známkou ischemie může být až přítomnost trofického defektu.

Při klinickém vyšetření na dolních končetinách hodnotíme přítomnost pulzací, výskyt šelestů, celkovou a místní trofiku končetiny. Palpují se tepny v tříselech, v podkolení, na dorzu nohy a za vnitřním kotníkem. Doplnujícím vyšetřením je srovnání barvy a charakteru zbarvení kůže plosek nohou – hodnotí se symetrie a může se porovnávat barva s barvou předloktí. Nicméně u diabetiků přítomnost neuropatie zcela maskuje klinické příznaky ischemie a tak fyzikální vyšetření není spolehlivé ve vyloučení ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Jednoduchým klinickým testem k diagnostice ICHDK jsou polohové testy, zejména modifikovaný Ratschowův test, v současnosti však v klinické praxi téměř zapomenutý.

Vzhledem k nevětežnosti anamnézy a fyzikálního vyšetření musíme po ischemii u diabetiků aktivně pátrat, v instrumen-

tálních metodách většinou začínáme měřením kotníkových a palcových tlaků. Index kotník-paže (ankle-brachial index; ABI) porovnává perfuzní tlak na tepnách u kotníku, a tibialis anterior (ATA) a/nebo na a. tibialis posterior (ATP) s perfuzním tlakem na brachiální tepně. Signál z tepny detekujeme pomocí jednoduchých ultrazvukových dopplerovských přístrojů nebo pomocí fotopletysmografických metod. Obdobně se počítá index perfuzních tlaků na tepnách palců nebo prstů na nohou a na brachiální tepně (toe-brachial index, TBI), který je u diabetiků vhodnější vzhledem k časté přítomnosti mediokalcinózy, při které měříme falešně vyšší perfuzní tlak. Normální hodnoty ABI jsou 0,91–1,30. Mírné omezení průtoku 0,90–0,70, výrazné omezení průtoku pod 0,70. Patologické hodnoty TBI jsou pod 0,70. ABI se používá nejen k diagnostice, ale i k hodnocení účinku terapie ICHDK. Měření periferních tlaků můžeme ještě doplnit hodnocením tvaru průtokové křivky.

Velmi častým vyšetřením je duplexní sonografie. Ta je kombinací vyšetření dopplerovského a 2D-zobrazení vyšetřované oblasti. Hodnotí průtokovou vlnu a 2D-obraz cévního řečiště a jejího okolí. Znázorní vlastní cévní stěnu, její změny, pláty



v cévách, průměr lumen, hodnotíme průtokovou rychlost a můžeme počítat významnost stenóz v periferním řečišti. Duplexní sonografie může diagnostikovat cévní postižení i u asymptomatických pacientů, i u pacientů s normálním ABI. Jsou využitelné i k plánování invazivních výkonů a slouží ke kontrolám po endovaskulárních či chirurgických výkonech. U diabetiků však vzhledem k charakteru postižení periferních tepen musíme zobrazovat i tepny periferní, tj. ATP a tepny nohy. Jen trifázický nebo popř. bifázický tvar průtokové křivky nám jednoznačně vylučuje přítomnost ICHDK v této oblasti.

Dalším krokem v zobrazení periferního cévního řečiště je angiografie. Dnes většinou začínáme neinvasivními typy angiografie, jako je CT nebo MR angiografie. Dobře se hodí k plánování endovaskulárních nebo chirurgických výkonů na tep-

nách dolních končetin, nevýhodou je nutnost aplikace kontrastní látky. Kontrastní angiografie je základní metoda k zobrazení anatomie periferního tepenného řečiště; nadále zůstává zlatým standardem zobrazení cévního řečiště, metodami počítačově zpracovávaného obrazu, digitální subtrakcí. Jde však o invazivní metodu s nutností přímého vstupu do tepenného řečiště a nutnosti aplikace kontrastní látky, což může vést ke vzniku komplikací.

Mezi metody vyšetřování periferní mikrocirkulace patří kapilaroskopie, měření kožní teploty pomocí termokamery, měření transkutánního tlaku O_2 (TcPO₂) a dnes už i transkutánního tlaku CO_2 (TcPCO₂) a záznam krevního průtoku laserovým paprskem (laser doppler fluxmetry – LDF) nebo jeho trojrozměrnou variantou.

Naše první zkušenost s Amnioderm

Martin Kubiš, Martin Kadlec

Chirurgické oddělení, Nemocnice České Budějovice



Poster demonstruje případ čtyřicetileté pacientky s diabetes mellitus 2. typu na intenzifikovaném inzulinovém režimu, která je do dnešního dne sledována a ošetřována v naší podiatrické ambulanci.

V roce 2019 byla pacientka akutně přijata pro gangrénu druhého a třetího prstu pravé dolní končetiny. V té době pacientka nedodržovala nastavenou diabetickou léčbu, ani žádná dietní omezení.

V rámci prvního vyšetření pacientka odmítla přijetí v pohotovostní službě, podepsala negativní reverz a k hospitalizaci se dostavila až následující den a gangrenózní prsty jsme byli nuceni amputovat.

Za hospitalizace po první amputaci bylo provedeno vyšetření tepenného řečiště, kdy byla pacientka následně indikována k venóznímu femoropopliteálnímu bypassu. Po cévní rekonstrukci došlo k demarkaci nekrózy čtvrtého prstu a přetrvávající flegmóně nohy, a proto jsme přistoupili k amputaci prstu a discizii planty. V roce 2021 došlo k trombotizaci femoropopliteálního bypassu a pacientka byla reoperována s implantací protetického bypassu.

Po celou dobu hospitalizace byly sledovány hladiny glyke-

mie, kompenzován diabetes a pacientka byla edukována stran selfmonitoringu, diety a léčby diabetu.

Po amputačních výkonech pacientka přešla do ambulantního sledování a ošetřování ran v rámci naší podiatrické ambulance. Amputační rány se nám podařilo sekundárně zhojit. V důsledku amputace tří prstů došlo ke změně anatomických poměrů klenby nohy a sublukačnímu postavení palce v distálním falangeálním kloubu. Na došlapové ploše kloubu proto vznikl otlakový defekt, který přešel do chronické rány.

V lednu 2023 byla zahájena terapie lyofilizovanou placentárním membránou Amnioderm, který jsme aplikovali na defekt na plantární straně distálního kloubu palce pravé dolní končetiny. Pacientku jsme pravidelně zvali v týdenních intervalech na kontrolu a převaz. Celkem jsme aplikovali Amnioderm pětkrát, čímž se nám podařilo defekt zhojit na třetinu původní velikosti. Nutno podotknout, že na tento defekt jsme v předcházejícím roce vystřídali velké spektrum přípravků pro vlhké hojení, avšak bez značného efektu. Zároveň s tím měla pacientka kompenzovaný diabetes mellitus, minimálně zatěžovala končetinu a pravidelně dle doporučení ránu převazovala.

Autologní buněčná terapie vs. konzervativní léčba u pacientů s diabetem a neřešitelnou ischemií – randomizovaná kontrolovaná studie



Dominika Sojáková^{1,2}, Andrea Němcová¹, Jitka Husáková^{1,2}, Vladimíra Fejfarová¹, Veronika Wosková¹, Radka Jarošíková¹, Michal Dubský^{1,2}

¹Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Východiska

Incidence diabetes mellitus 2. typu i ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) celosvětově stoupá. Právě ischemie spolu s neuropatií jsou hlavní příčinou syndromu diabetické nohy, které vedou k ulceracím a v mnoha případech i ke ztrátě končetiny.¹ Chronická končetinu ohrožující ischemie (Chronic Limb-Threatening Ischemia – CLTI) je považována za nejpokročilejší formu ICHDK a je nezávislým rizikovým faktorem pro vysoké amputace u diabetických pacientů.² Léčba spočívá v revaskularizaci postižené cévy, a to buď endovaskulárním řešením – perkutánní transluminální angioplastikou (PTA) nebo provedením bypassu. V průměru u 40 % pacientů s CLTI není možné revaskularizaci provést.³ Tyto případy jsou označovány jako „no-option CLTI“ a jsou prediktorem nehojících se defektů a neúspěchu chirurgických zákroků.² U těchto pacientů je už řadu let využívána autologní buněčná terapie (ACT). Za nejčastěji používaný zdroj kmenových buněk se považuje kostní dřeň, z které je možné využít mononukleární frakci buněk kostní dřeně (bone marrow-derived mononuclear cells, BMMNC). Kromě BMMNC se využívá i mononukleární frakce buněk z periferní krve (human peripheral blood mononuclear cells, PBMMNC) nebo mezenchymální kmenové buňky (mesenchymal stem cells, MSC).³ Nejnovější studie již potvrdily, že ACT zlepšuje parametry ischemie a snižuje počet amputací, i když ve starších studiích existují ohledně některých benefitů ACT diskrépance. U pacientů je pozorována redukce klidových i klaudikačních bolestí, a tím se zvyšuje kvalita jejich života.^{4,5} Pro nízký počet komplikací je ACT nejen efektivní ale i dobře tolerovaná a bezpečná metoda léčby „no-option CLTI“ pacientů.⁴

Na našem pracovišti v Centru diabetologie IKEM proběhla randomizovaná studie, kde byl porovnáván účinek ACT u diabetiků s CLTI v porovnání s konzervativním postupem (standard therapy, ST).

Metodika

Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou ACT (n = 21) a na skupinu lé-

čenou konzervativně (n = 19). Při ACT jsme využili mononukleární frakci buněk kostní dřeně (BMMNC) získaných z 250 ml odebrané kostní krve z lopaty kosti kyčelní, po separaci pak BMMNC byly aplikovány intramuskulárně do svalů bérce a do okolí defektu. Efekt léčby byl hodnocen dle vyšetření transkutánní tenze kyslíku (TcPO₂) a počtem pacientů se zhojeným defektem. Stupeň bolesti byl posuzován podle Visual Analogue Scale (VAS). Kvalita života byla posuzovaná podle dotazníku kvality života EuroQoL-5 dimension (EQ-5D) a Short form (36) Health Survey (SF-36). V obou skupinách byl sledován počet amputačních výkonů a délka přežití bez potřeby amputace (amputation-free survival, AFS).

Výsledky

Po 12 týdnech sledování měli pacienti po ACT hodnoty TcPO₂ signifikantně zvýšené z 20,8 ± 9,6 na 41,9 ± 18,3 mmHg (p = 0,005) oproti ST, kde nebyla pozorovaná žádná změna (z 21,2 ± 11,4 na 23,9 ± 13,5 mmHg). ST pacienti v 12. týdnu podstoupili také ACT a za dalších 12 týdnů se hodnoty TcPO₂ také u nich zvýšily z 20,1 ± 13,9 na 41,9 ± 14,8 mmHg (p = 0,005), přičemž hodnoty u ACT pacientů zůstaly zvýšené po celou dobu sledování. Ve skupině ACT jsme pozorovali signifikantně více zhojených defektů oproti ST skupině (5/16 vs. 0/13, p = 0,048). Plocha defektů se za 12 týdnů signifikantně redukovala v ACT skupině (z 36,3 ± 14,4 na 24,2 ± 8,3 mm²) v porovnání s ST skupinou (31,9 ± 15,6 na 31,1 ± 12,7 mm²). Redukce plochy v ACT skupině byla 12,1 ± 5,2 mm² vs. 0,8 ± 1,7 mm² v ST skupině (p < 0,001). Dle VAS hodnocení byla bolest po 12. týdnech signifikantně redukována u pacientů, kteří podstoupili ACT (z 5,5 ± 2,5 na 2,3 ± 2,1, p = 0,002) v porovnání s ST pacienty (5,0 ± 2,2 na 5,9 ± 1,7, p = 0,003). Kvalita života se v ACT skupině podle EQ-5D dotazníku signifikantně zlepšila (ze 48,0 ± 12,0 na 69,6 ± 13,2 %, p < 0,001), přičemž u ST skupiny změna kvality života signifikantní nebyla (ze 47,1 ± 10,2 na 41,8 ± 9,6 %). Podle dotazníku SF-36 hodnotilo svůj zdravotní stav jako „špatný“ 90,5 % pacientů v ACT skupině před podstoupením terapie a jen 15 % po 12. týdnech po ACT (p < 0,001). V ST skupině to bylo 100 % pacientů na začátku

sledování i po 12. týdnech. Avšak nepotvrdili jsme signifikantní rozdíl v počtu vysokých amputací mezi skupinami (4/20 vs. 4/17) a v AFS (16/20 vs. 13/17) po 12. týdnech sledování.

Shrnutí

Naše studie prokázala, že autologní buněčná terapie je efektivní metoda léčby CLTI u diabetiků, zlepšuje parametry ischemie, urychluje hojení ran, redukuje pocit bolesti a zlepšuje kvalitu života pacientů. Snížení vysokých amputací jsme v krátkém sledování neprokázali.

Literatura

1. Ruemenapf, G., Morbach, S., Sigl, M. Therapeutic alternatives in diabetic foot patients without an option for revascularization. *J Clin Med* 11, 8: 2155, 2022.

2. Panunzi, A., Madotto, F., Sangalli, E. et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-optional critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Diabetol* 21, 1: 196, 2022.
3. Yunir, E., Kurniawan, F., Rezaprasga, E. et al. Autologous bone-marrow vs. peripheral blood mononuclear cells therapy for peripheral artery disease in diabetic patients. *Int J Stem Cells* 14, 1: 21–32, 2021.
4. Pu, H., Huang, Q., Zhang, X. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials on therapeutic efficacy and safety of autologous cell therapy for atherosclerosis obliterans. *J Vasc Surg* 7, 4: 1440–1449, 2022.
5. Sun, Y., Zhao, J., Zhang, L. et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update. *Stem Cell Res Ther* 13, 1: 416, 2022.

Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU a projektem MZO 00023001.

Aplikace lyofilizované lidské amniové membrány pomáhá v léčbě nehojících se ulcerací u syndromu diabetické nohy



Pavína Piřhová¹, Veronika Wosková², Miroslav Koliba³, Johana Venerová⁴, Ondřej Vrtal⁵, Martina Kořková⁶, Věra Prýmková⁷, Ivana Flanderová⁸

¹Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Centrum diabetologie, IKEM, Praha

³Interní a Kardiologická klinika, FN Ostrava

⁴Interní klinika, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

⁵Interní oddělení, Krajská nemocnice České Budějovice

⁶Podiatrická ambulance Mladá Boleslav

⁷Interní oddělení, nemocnice Příbram

⁸Interní klinika LF UK, Plzeň

Úvod

Amniová membrána obsahuje růstové faktory, cytokiny a signální molekuly, které jsou důležité pro regeneraci a hojení tkání. Presentujeme výsledky multicentrické observační studie použití lyofilizované amniové membrány u diabetických ulcerací místo běžného krytí rány, jako příravek ke standardní péči o syndrom diabetické nohy (zahrnující odlehčení, revaskularizační procedury atd.).

Soubor a metody

8 podiatrických ambulancí zahrnuje do studie celkem 57 pacientů (od 1 do 13 pacientů) s celkem 67 ulceracemi (5 pacientů mělo mnohočetné ulcerace). Amniová membrána byla aplikována v jednotýdenních intervalech, celkem 2–5x

u každého pacienta. V průběhu léčby jsme hodnotili změnu velikosti defektu (Electreasure software). Poslední hodnocení proběhlo dva týdny po poslední aplikaci amniové membrány.

Výsledky

57 pacientů s diabetem (průměrný věk 63,6 let, 8 žen = 14 %, 9 diabetiků 1. typu = 16 %) mělo průměrnou hodnotu HbA_{1c} 57 mmol/mol, 61 % z nich zcela normální renální funkce. Všichni pacienti s ischemií dolních končetin podstoupili revascularizaci ještě před zahájením studie. Všichni používali odlehčovací pomůcky (berle, vozík, poloboty, ortézy). 50 % ulcerací vyžadovalo antimikrobiální léčbu, ale u všech pacientů byla tato léčba ukončena před zahájením aplikace amniové membrány. Většina defektů byla lokalizována na plantární ploše nohy

(10 % na palci, 60 % v oblasti metatarzů a 16 % na patě). Průměrná velikost defektu byla před zahájením aplikace 6,47 cm², při posledním hodnocení dva týdny po poslední aplikaci byla 1,73 cm². Kompletně se zhojilo 39 % ulcerací, 49 % ulcerací se významně zmenšilo (průměrně o 77 % plochy, od 53 do 98 %), v 9 % případech se plocha ulcerace nezměnila a jen u dvou pacientů (3 %) se rána zhoršila.

Závěr

Aplikace lyofilizované amniové membrány místo běžného krytí může významně pomoci v léčbě chronických diabetických ulcerací, může vést ke kompletnímu zhojení či významné redukci plochy ulcerace již za dobu 3–6 týdnů u původně nehojících se defektů.

Zvýšení kompetence diabetologické sestry ve vyšetření rizika syndromu diabetické nohy zvýší kapacitu pracoviště při preventivním vyšetřování nohou pacientů v diabetologickém centru



Johana Venerová, Jana Brabcová, Romana Knížková, Mikuláš Kosák, Petr Urbánek

Diabetologické centrum, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Úvod

Prevence syndromu diabetické nohy (SDN) u pacientů s diabetem je zásadní způsob, jak snížit riziko vzniku diabetických ulcerací nohy a amputací. Je založena na podrobné podiatrické edukaci pacienta a na dispenzarizaci pacientů podle stupně rizika SDN. Klinické vyšetření nohou by měl podstoupit každý pacient s diabetem (kromě pacientů s diabetem 1. typu trvajícím méně než 5 let) jednou ročně. Je zaměřeno na screening příznaků neuropatie a ischemie a na průkaz deformit nohy. Na základě anamnézy (ulcerace nebo amputace v minulosti, renální selhání) a podle aktuálního vyšetření nohou stanovíme kategorii rizika SDN (0–3) a další dispenzarizaci pacienta.

Od roku 2022 provádí strukturované screeningové vyšetření rizika SDN pacientům DC ÚVN proškolená diabetologická sestra. Kategorii rizika SDN na základě provedených vyšetření stanoví lékař.

Metodika

V postupu klinického vyšetření nohou byly diabetologické sestry podrobně proškoleny podiatrickou sestrou. Teoretické poučení jim poskytuje odborná publikace Syndrom diabetické nohy – Praktická doporučení pro prevenci a léčbu (GEUM 2022). Při vyšetření zjišťuje sestra klinické příznaky neuropatie a ischemie cílenými otázkami na obtíže, vyšetřuje ztrátu proktivního cití (LOPS, vyšetření 10 g monofilamenty a gradu-

ovanou ladičkou), testuje přítomnost periferních pulzací na ADP a ATP a měří kožní teplotu nohou. Hodnotí stav kůže nohou (suchost, ragády na patě a v mezíprstí, otlaky, puchýře, přítomnost mykózy a onychomykózy) a deformity prstů a nohy. V případě defektu nohy odesílá pacienta do podiatrické ambulance. Výsledky vyšetření sestra zaznamenává do strukturovaného protokolu. Součástí vyšetření je 12bodová edukace o preventivní péči o nohy a o vhodné obuvi pro diabetiky. Zhodnocení výsledků vyšetření a stanovení kategorie rizika SDN provádí při následující kontrole lékař, který pacienta o výsledcích informuje. V případě pozitivního screeningu ischemie doporučí cévní vyšetření, v případě průkazu neuropatie nabídne pacientovi vhodnou diabetickou obuv a znovu s ním probere základní preventivní opatření.

Výsledky

V roce 2022 provedly diabetologické sestry vyšetření rizika SDN u 115 pacientů.

Závěr

Zavedení strukturovaného preventivního vyšetření proškolenou diabetologickou sestrou zvýšilo kapacitu DC ÚVN pro preventivní vyšetřování nohou pacientů. Pracoviště nyní dosahuje standardu, který spočívá v preventivním vyšetření nohou každého pacienta s diabetem minimálně jednou ročně.

Kvalita života a redukce symptomů u pacientů s chronickou žilní insuficiencí

Tématu chronické žilní insuficience, resp. přístupu lékařů první linie i angiologů k terapii tohoto onemocnění, se ve své prezentaci na výroční konferenci angiologické společnosti věnoval MUDr. Tomáš Hauer z Cévního Centra v Českých Budějovicích.

Zdůraznil, že chronická žilní insuficience (CVD) nekončí u znavených nohou, má svoje komplikované formy, které zásadním způsobem ničí život daných pacientů. Proto je třeba pacienty léčit důrazně a včas a těmto formám předcházet. Nejedná se přitom jen o symptomy a bércové ulcerace, ale také o přímý vztah k povrchové a hluboké žilní trombóze a o manifestaci CVD mimo dolní končetiny.¹

Může se zdát, že CVD je možné diagnostikovat pouze klinicky či jen dle symptomů, bez ultrazvuku však často zůstane pravá podstata problémů skryta. Sonografie má klíčovou pozici v návrhu správné terapie a také v monitoraci její efektivity, ať již se jedná o venofarmaka, nefarmakologické postupy či intervence. Terapii je třeba šít na míru, dle charakteru potíží, ultrazvukového nálezu a výsledku laboratorních vyšetření s přihlédnutím k doporučeným postupům.¹

O CVD je dobře zmapováno, že má významné společenské i ekonomické dopady. Terapie CVD spotřebovává 1–3 % výdajů

zdravotního rozpočtu a vede k významné morbiditě ústící v pracovní absenci a nutnost změny profese. Se závažnými projevy a ulceracemi se setkáváme až u 1 % pacientů s CVD, v případě skupiny pacientů starších 70 let dokonce u 3–5 % pacientů.

Symptomy jsou všeobecně známy nejen specialistům, ale pochopitelně i lékařům první linie a v mnoha případech i poučené laické veřejnosti. Představují chronickou bolest, pocit těžkých nohou, pocit otoku, funkční diskomfort, únavu nohou, křeče v nohou, parestezie, pocit pálení, kožní změny, svědění, otoky vedoucí ke zvětšení obvodu kotníku, chodidla nebo dolní končetiny. Komplikace a projevy pokročilejší žilní nedostatečnosti pak představují nejčastěji edém a změny pigmentace, křečové žíly, dále se můžeme setkat s corona phlebectatica, atrophie blanche, ekzematózní dermatitidou, ulceracemi a dermatosklerózou. Významně snižují kvalitu života a ne vždy koreluje se závažností onemocnění. Zatím nepřekonanou klasifikaci stadia onemocnění dle projevů představuje klasifikace CEAP.⁷

Patofyziologie je komplexní, opakovaně byla referována. Zahnuje chronický zánět cévní stěny i chlopní, zvýšený oxidační stres, žilní hypertenzi, zvýšenou viskozitu a adhezivitu elementů

Tab. 1: Vliv jednotlivých venofarmak na symptomy CVD dle International Guidelines on CVD z roku 2018

Symptom	Ruscus extrakt	MPFF (diosmin)	Hydroxyethyl-rutosidy	Extrakt z kaštanu	Calcium dobesilat
Bolest	1A	1A	1B	1A	2B
Pocit těžkých nohou	1A	1A	1B		2A
Únava DKK	1B	NS			
Pocit oteklých DKK	1A	1A			
Křeče	2B/C	1B	1B		
Parestezie	1A	2B/C			2B
Svědění	2B/C		1A		
Otok kotníku	1A	1B	NS	1A	
Objem nohy	1A	NS	NS	1A	2A
Pálení	NS	2B/C			
Funkční diskomfort		1A			2B
Napětí		NS			
Neklidné nohy		NS			
Zarudnutí nohou		1B			
Změny na kůži		1A			
Kvalita života		1A			NS

1,2 - síla důkazu; A,B - kvalita důkazu; NS - nesignifikantní vůči placebu

krve, poruchu lymfatické drenáže i hyperpermeabilitu v mikrocirkulaci.

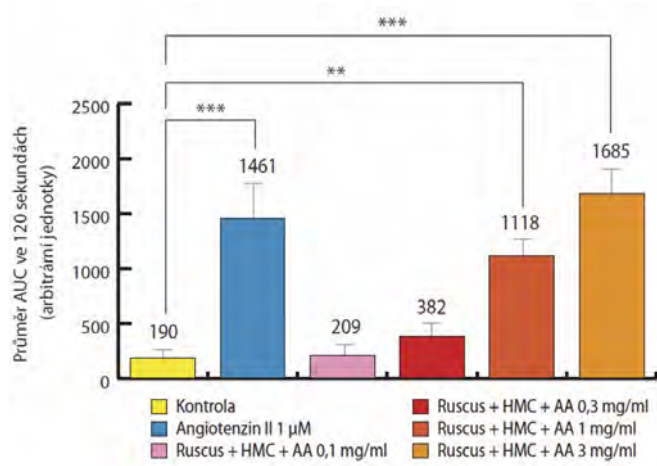
Mezi základní opatření v terapii CVD patří režimová opatření, redukce hmotnosti, komprese a pohyb, dále chirurgická redukce kmenových varixů a farmakoterapie. Terapie by měla být ušita na míru. Právě možnosti specializované angiologické ambulance nabízejí tuto příležitost – angiologové mají možnost specializovaného vyšetření i odborného vyhodnocení jednotlivých příznaků. V primární péči se stává, že pacient s CVD v různém stadiu onemocnění dostane „nějaké venofarmakum“ a kompresní punčochu „do šuplíku“. Angiolog v tomto ohledu může nabídnout více, především kvalitní přístrojové vyšetření a jeho zhodnocení, správnou indikaci invazivní terapie (nebo její nedoporučení) a užití terapie „na míru“ vč. její monitorace.

Příznaky ne vždy korelují se závažností onemocnění. Pacienti mají různé clustery obtíží, které jsou důsledkem rozdílného mixu patofyziologických příčin. Můžeme se tak setkat s pacienty, u nichž dominují primární otoky a únava, nebo pacienty s bolestí a parestezií atd. Podle fenotypu i stavu postižení cév je vhodné doporučit komplexní opatření v podobě individuální kombinace režimové, chirurgické léčby a výběru venofarmak. V případě farmakoterapie venofarmaky se můžeme opřít o Intenational Guidelines on CVD z roku 2018, která hodnotí u jednotlivých venofarmak účinek na symptomy CVD i sílu doporučení a kvalitu důkazů pro ně. Viz tabulka 1.² Stanovení terapie by tak mělo být učiněno s ohledem na doporučené postupy terapie CVD, ale i osobní zkušenost indikujícího lékaře u konkrétního pacienta a revidováno podle výsledku terapie.

V rámci symposia byla připomenuta dvě klinická hodnocení venofarmaka – kombinovaného přípravku obsahujícího extrakt z Ruscus, hesperidin methylchalcon a kyselinu askorbovou (Ruscus/HMC/vit. C).

První z nich byla práce publikovaná Monjotinem a Tencem v loňském roce v časopise *Microvascular Research*. Cílem studie bylo vyhodnotit efekt tohoto venofarmaka na intracelulární mobilizaci vápníku a kontrakci hladké svaloviny lymfatických cév.

Obr. 1: Efekt kombinace extraktu Ruscus/HMC/Vit. C na mobilizaci kalcia v hladkém svalu lymfatické cévy⁴



Výzkumníci cílili na lepší pochopení mechanismu lymfotonického působení venotonika s obsahem Ruscus/HMC/vit. C.⁴

Účinnost lymfotonických přípravků úzce souvisí s jejich stimulačním účinkem na hladkou svalovinu lymfatických cév. Mobilizace vápníku ve studii byla prokazována videomikroskopickou analýzou fluorescence emitované barvivem citlivým na Ca²⁺ a měřena po injekci přípravku (Ruscus/HMC/vit. C) v koncentracích 0,1-0,3-1,0-3,0 mg/ml do hladkého svalu lymfatické cévy. Testování bylo provedeno také pro látky s prokazatelně stimulační aktivitou, jako je angiotenzin II.⁴

Kombinace extraktu z Ruscus, HMC a kyseliny askorbové ve všech testovaných koncentracích vyvolala silnou a reprodukovatelnou a na koncentraci závislou mobilizaci vápníku v hladké svalovině lymfatické cévy. Při testování v koncentracích 1 mg/ml a 3 mg/ml bylo dosaženo významné kontrakce, obdobně jako u farmakologické validační látky, kterou byl angiotenzin II.⁴

Druhou prezentovanou studií je šestiměsíční otevřené klinické sledování (uskutečněné v České republice) pod názvem SEVEC. Cílem bylo hodnotit komplexní účinnost venofarmaka s obsahem Ruscus/HMC/vit. C z pohledu změn laboratorních hemokoagulačních a prozánětlivých parametrů i klinických projevů u pacientů s chronickou žilní insuficiencí (CVI).⁵

Sledováno bylo 125 pacientů s CVI (do stadia C3 CEAP). Primárním cílem bylo hodnocení klinického obrazu CVI dle CEAP, vč. změn obvodů v jednotlivých etážích dolní končetiny (kotníky, lýtka, stehna) a kvality života pacientů. Sekundárně byly sledovány vybrané zánětlivé a hemokoagulační parametry.⁵

Výsledky studie ukázaly významné snížení otoku nohou po šestiměsíční léčbě tímto venofarmakem. Otok kotníku se zmenšil o 1,1 cm (p < 0,001), obvod lýtek byl redukován o 1,2 cm (p < 0,001) a obvod stehen o 1,4 cm (p < 0,001).⁵

Závažnost sledovaných symptomů CVI (bolest, otok, napětí, pocit těžkých a neklidných nohou) významně klesla již po třech měsících léčby. Zlepšení kvality života bylo pacienty referováno již od prvního měsíce léčby.⁵

Literatura

- Hauer, T. Kvalita života a redukce symptomů v centru léčby pacientů s CVD. Symposium ve spolupráci se společností Pierre Fabre. Přednáška na: 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 2.-4. 3. 2023.
- Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 37, 3: 181–254, 2018.
- Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol* 39, 3: 175–240, 2020.
- Monjotin, N., Tenca, G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microrvasc Resh* 139: 104274, 2022.
- Kvasnička, T., Hellerová Zemanová, I., Grauová, B. et al. Sledování klinického efektu venofarmaka Cyclo 3 Fort u pacientů s žilní insuficiencí (studie SEVEC). *Profi Medicína* 5: září: 7–10, 2020.
- Cyclo 3 Fort 150 mg/150 mg/100 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 7. 3. 2023]
- Lurie, F., Passman, M., Meisner, M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reproting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8, 3: 342–352, 2020.

Aktualizace nových národních doporučení České angiologické společnosti pro léčbu chronického žilního onemocnění 2023

Evropská společnost vaskulární chirurgie (ESVS) publikovala v loňském roce aktualizovaná praktická doporučení managementu chronického venózního onemocnění (CVD) dolních končetin.¹ Oproti vydání z roku 2015 došlo k částečným změnám v doporučeních k terapii tohoto onemocnění. V rámci symposia uspořádaného za podpory společnosti Servier byly na letošní výroční konferenci České angiologické společnosti prezentovány některé informace z české verze doporučených postupů léčby CVD, které k publikaci připravil kolektiv českých specialistů (Karetová D., Černošská J., Roztočil K., Šlais M., Vlachovský R., recenzenti Kašpar S., Musil D.).²⁻⁵

Konzervativní léčba má zásadní význam v terapii CVD. Její pilíře tvoří ovlivnění životního stylu, kontrola nadváhy a obezity, pohybová léčba, kompresní léčba a farmakoterapie. K dispozici máme četná obecná doporučení, které sice v řadě případů nejsou podložena výsledky klinických studií, ale mají shodu expertů z praxe k jejich účinnosti. Mezi ně bude jistě patřit:

- Předcházení dlouhému stání. Pokud se mu nelze vyhnout, používat kompresní pomůcky.
- Preference chůze, jež uvádí v činnost svalově-žilní pumpu.
- Polohování končetin, krátké elevace končetin během dne, podložení nohou i v noci.
- Chladná sprcha dolních končetin.
- Cvičení k zachování hybnosti kloubů kolene a hlezna.
- Vhodná sportovní činnost: turistika, běh, plavání, cyklistika aj.
- Péče o pokožku na dolních končetinách.

Kompresní léčba

Kompresní léčba patří již mezi vysoce standardizované postupy, k dispozici máme kontrolované klinické studie v různých indikacích a také konsensy a doporučené postupy. Nejčastěji se využívají kompresní punčochy, elastická bandáž a přístrojová komprese. Indikace kompresní léčby dle EBM u pacientů s CVD zahrnují tyto stavy a postupy:

- subjektivní známky a projevy CVD,
- otok končetin u pacientů s CVD,
- lipodermatoskleróza pokožky,
- prevence vzniku bérkových vředů,
- hojení bérkových vředů,
- bolesti u bérkových vředů,
- prevence posttrombotického syndromu,
- prevence žilní trombózy,
- po skleroterapii a chirurgické léčbě varixů.

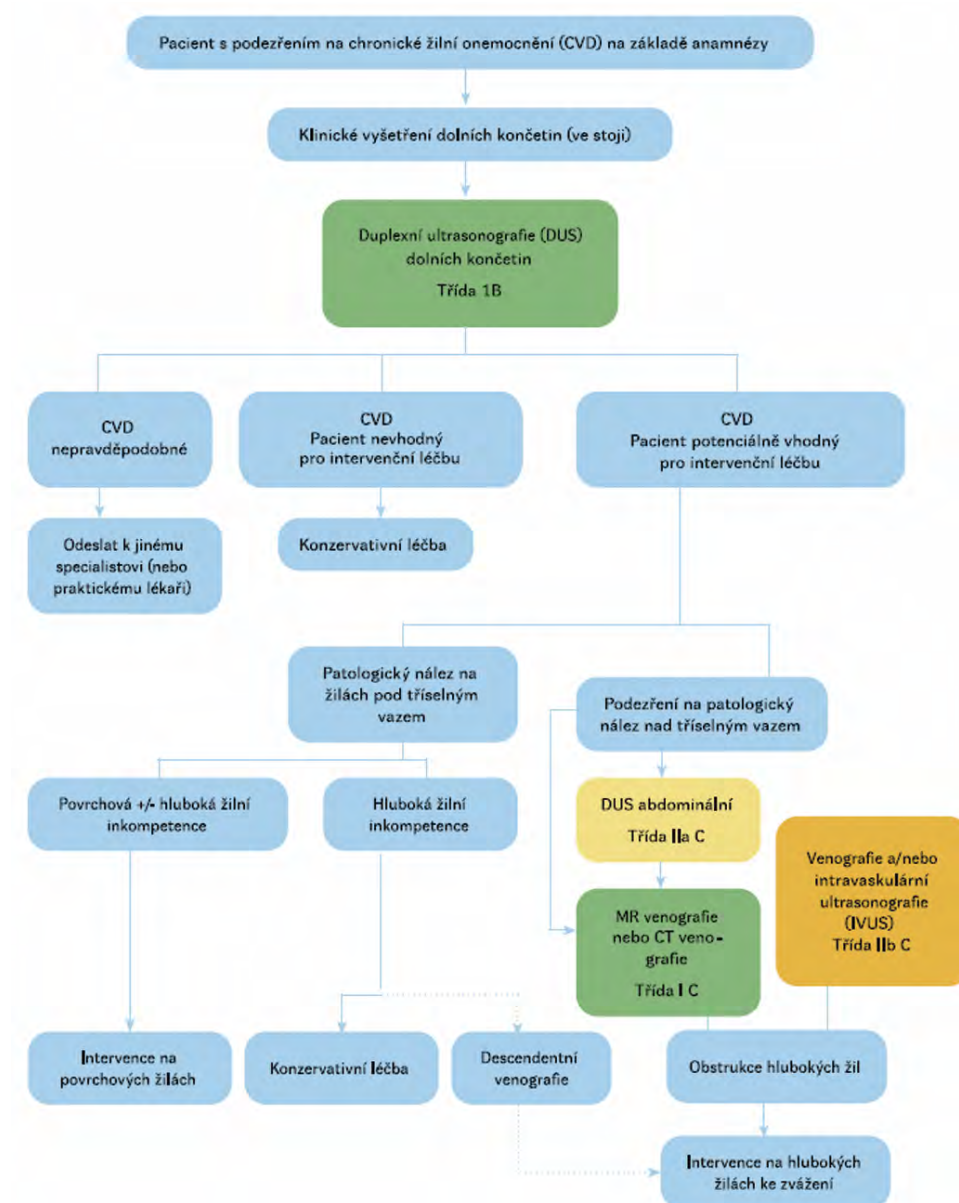
Tab. 1: Souhrn doporučení, průkazu účinku a síly důkazů pro podávání venoaktivních léků dle systému GRADE⁶

Indikace	Substance	Doporučení	Průkaz účinku	Síla důkazu
Symptomy C0s–C6s CEAP	MPFF	silné	střední	1B
	diosmin ^a	slabé	slabý	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakt z vinných listů	slabé	střední	2B
	kalcium dobésilát	slabé	střední	2B
	extrakt Aescul. hippocast.	slabé	střední	2B
	extrakt Ruscus acul.	slabé	střední	2B
	extrakt Ginkgo biloba	slabé	slabý	2C
	jiné látky	slabé	slabý	2C
C6 CEAP podpora lokální léčby vředů	MPFF	silné	střední	1B

Vysvětlivky:

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, diosmin^a – nemikronizovaný diosmin, syntetický diosmin

Obr. 1: Algoritmus diagnostiky a terapeutického postupu dle ESVS 2022 a ČAS 2023^{1,2,6}



Kontraindikace kompresní léčby zahrnují:

- pokročilou srdeční insuficienci (NYHA III–IV),
- kritickou končetinovou ischemií,
- kotníkový tlak pod 60 mmHg,
- povrchově uložené tepenné bypassy,
- pokročilou diabetickou neuropatii nebo mikroangiopatii,
- alergii na materiál kompresních pomůcek.

Pro farmakoterapii v rámci konzervativní léčby CVD přinášejí doporučení ESVS z roku 2022 aktualizovanou tabulku důkazů o vlivu jednotlivých venofarmak na symptomy CVD. Česká doporučení uvádějí souhrn doporučení v podobě uvedené v tabulce 1.

Venofarmaka mohou mít klinický přínos ve všech stádiích CVD. V časných stádiích mohou oddálit progresi změn. O indikaci venofarmak dnes můžeme konstatovat:

- Jsou použitelné ve všech stádiích symptomatického CVD.
- Evidence účinku na symptomy u jednotlivých preparátů je rozdílná, nejvíce důkazů má MPFF.
- Délka podávání závisí na individuálním stavu pacienta a účinku léčby, léčba by měla být dlouhodobá a bez přerušení (neměla by probíhat podle starších schémát).
- Kombinace venofarmak není podložena studiemi.
- Kombinace venofarmak a kompresní terapie je doporučena.
- Samostatná léčba trombóz není doporučena.
- Efekt na hojení kožních vředů byl potvrzen u MPFF, sulodexidu a pentoxyfylinu.

Konzervativní léčba CVD je základní součástí terapie, která má za cíl zamezit/zpomalit progresi nemoci, nevede k odstranění již postižených žil, ale lze ji užít ve všech stádiích CVD. Jde o jediný možný léčebný přístup v situacích, kdy nelze operovat.

Cíle intervenční léčby varixů prezentoval ve své přednášce MUDr. Robert Vlachovský, který také na základě doporučení ESVS i vlastní praxe referoval hlavní rozdíly v klasické a endovaskulární terapii varixů.

Mezi cíle intervenční léčby varixů řadíme:

- anatomický úspěch (100% bezprostřední uzávěr/ablace/odstranění, 90–95% nepřítomnost refluxu v ročním sledování),
- klinický úspěch,
- minimalizace peri- a postprocedurálních vedlejších efektů,
- významné zlepšení kvality života,
- kosmetický efekt.

Hlavní změny, které přináší ESVS guidelines, jsou následující:

- U pacientů s insuficiencí vena saphena magna (VSM) vyžadujících intervenci je **metodou první volby endovenózní termální ablace**, má přednost před vysokým podvazem/strippingem a ultrazvukem navigovanou skleroterapií.
- U pacientů s insuficiencí VSM vyžadujících intervenci, a je-li preferována netermální netumescentní technika, by mělo být zváženo ošetření žil **kyanoakrylátovým lepidlem**, a může být provedena také **mechanicko-chemická ablace**.

- U pacientů s insuficiencí kmene **safén s průměrem pod 6 mm** může být zvážena **sonograficky navigovaná skleroterapie**. U pacientů s insuficiencí vena saphena magna může být zvážena také **katetrem aplikovaná pěnová skleroterapie**.

Literatura

1. Maeseneer, M. G., Kakkos, S. K., Aherne, T. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 63: 184–267, 2022.
2. Karetová, D. Symptomy a projevy CVD – algoritmy diagnostiky. Přednáška v sekci Nová doporučení ČAS pro léčbu CVD. 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 1.–3. 3. 2023.
3. Roztočil, K. Konzervativní léčba CVD. Přednáška v sekci Nová doporučení ČAS pro léčbu CVD. 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 1.–3. 3. 2023.
4. Vlachovský, R. Klasická a moderní chirurgie varixů. Přednáška v sekci Nová doporučení ČAS pro léčbu CVD. 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 1.–3. 3. 2023.
5. Černohorská, J. Péče o venózní ulcerace. Virtuální prezentace v sekci Nová doporučení ČAS pro léčbu CVD. 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 1.–3. 3. 2023.
6. Karetová, D., Roztočil, K., Vlachovský, R. et al. Léčba chronických žilních chorob. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. (online: www.angiology.cz) [cit. 1. 6. 2023]

Studie TRAPS – antikoagulační léčba u pacientů s antifosfolipidovým syndromem

Antifosfolipidový syndrom (APS) je získaný, imunitně podmíněný trombofilní stav, spojený s rizikem žilní i arteriální trombózy. Nejčastější klinickou manifestací APS je žilní tromboembolie s tím, že riziko recidivy je vysoké. První volbou pro antikoagulační dlouhodobou léčbu je warfarin. Přímá orální antikoagulační léčba nejsou u pacientů s APS doporučena.¹

Srovnání účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu a warfarinu u specifické skupiny vysoce rizikových pacientů s trombotickým antifosfolipidovým syndromem se věnovala studie TRAPS.^{2–4}

Jednalo se o otevřenou multicentrickou studii s cílem vyhodnotit noninferioritu obou srovnávaných léků. Zařazeni byli pacienti s trojitou laboratorní pozitivitou protilátek (lupus antikoagulans – LA, antikardiolipinové protilátky – aCL třídy IgG nebo IgM, protilátky proti beta2-glykoproteinu I – anti β2-GP I třídy IgG nebo IgM) a trombózou v anamnéze. Pacientům byl podáván rivaroxaban v dávce 20 mg denně nebo warfarin (s cílovými INR 2,5) v prevenci tromboembolických příhod, závažného krvácení a úmrtí z cévních příčin.

Průměrná doba sledování činila 569 dní. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů (59 randomizovaných k podání rivaroxabanu a 61 k warfarinu) z důvodu nadměrného výskytu příhod v rameni s rivaroxabanem. Ve skupině s rivaroxabanem se vyskytlo 11 sledovaných příhod (19 %), v případě warfarinu pak 2 příhody (3 %). Tromboembolické příhody se

vyskytly u 12 % (rivaroxaban), resp. 0 % (warfarin), závažné krvácení u 7 % (rivaroxaban), resp. 3 % (warfarin). Nebyla reportována úmrtí z vaskulárních příčin v žádné ze skupin.^{3,4}

Zvýšené riziko příhod tak v této specifické indikaci preferuje užití warfarinu, což se odrazilo jak ve formulaci aktuálních guidelines, tak v SPC jednotlivých DOAC.

Literatura

1. Akutní žilní trombóza. Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Aktualizace 2020. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. (online: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf) [cit. 18. 5. 2023]
2. Pengo, V., Banzato, A., Bison, E. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 25, 3: 301–306, 2016.
3. Rivaroxaban in thrombotic antiphospholipid syndrome (TRAPS). NCT02157272. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157272?term=NCT02157272&draw=2&rank=1>) [cit. 18. 5. 2023]
4. Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 132, 13: 1365–1371, 2018.
5. Ambrož, D. Plicní embolie a následná léčba – konsekvence k infekci koronavirem SARS-CoV-2. Přednáška. 27. česko-slovenské angiologické symposium, 29.–30. srpna 2021, Lednice.
6. Hirmerová, J. Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulačních. *Klin Farmakol Farm* 35, 4: 101–105, 2021.

Endotel a endoteliální glykokalyx

Symposium společnosti AlfaSigma v rámci letošních 48. angiologických dní bylo zaměřeno na problematiku cévního endotelu, endoteliální dysfunkce a úlohu endoteliálního glykokalyxu. Nejnovější výzkumy endoteliálního glykokalyxu představil doc. MUDr. David Astapenko, Ph.D. z LF UK a FN Hradec Králové, praktické implikace poškození funkce cévního endotelu a jeho ochrany pak rozebrali ve svých přednáškách MUDr. Jiří Matuška a MUDr. Martin Holý. V článku přinášíme některé myšlenky a údaje ze symposia a navazující informace z dalších odborných zdrojů.

Endotel je metabolicky aktivní

Endotel tvoří jednovrstevnou vnitřní výstelku cévního lumen. Poměrně dlouho se předpokládalo, že jde pouze o buněčnou nesmáčivou bariéru mezi krví a cévní stěnou, výzkumy posledních let jasně ukazují, že jde o metabolicky velmi aktivní orgán. Celkový povrch endotelu činí asi 500–1 000 m² a jeho hmotnost je odhadována asi na 1,5–3 kg. Endotel má celou řadu fyziologických funkcí. Kontroluje prostup jak pro buněčné elementy, tak pro nebuněčné komponenty krve mezi krví a okolními tkáněmi. Prostup krevních elementů je uskutečňován za pomoci vazoadhezivních molekul (např. E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1). Endotel produkuje oxid dusnatý, látku s vazoadhezivním účinkem a vlivem na inhibici exprese adhezivních molekul, adhezi a agregaci trombocytů a apoptózu endoteliálních buněk. Jeho tvorba je zprostředkována NO-syntázou, která je aktivována smykovým napětím krevního proudu (shear stress), hypoxií a některými lokálními působky. Endotel produkuje také prostacyklin a endothelium-derived hyperpolarizing factor. Naopak látkou s vazokonstrikčním působením, produkovanou v endotelu, je endotelin-1. Další z funkcí endotelu je zajištění integrity cévního řečiště – intaktní endotel je dokonale nesmáčivým povrchem, který brání adhezi trombocytů. Endotel může zasahovat i do reparativních procesů a angiogeneze. Reparativní procesy v cévní stěně jsou ovlivňovány řadou cytokinů. V endotelu je produkována řada z nich, např. transformující růstový faktor beta, fibroblastový růstový faktor, interleukin-1, endotelin-1 ad.

Endoteliální dysfunkce je funkčním poškozením endotelu, jež znamená především zvýšenou propustnost cévní stěny a nerovnováhu mezi vazoadhezivními, hemokoagulačními a stimulačními působky. Projevuje se také nedostatečnou vazomotorickou odpovědí na endotel-dependentní podněty a tendencí k trombóze. Představuje časnou fázi aterosklerózy.

Mezi hlavní příčiny endoteliální dysfunkce patří arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemie, hyperglykemie, hyperinzulinemie, hypoxie, hyperhomocysteinemie, kouření, různé infekce a vliv některých cystostatik, ionizujícího záření a imuno-komplexů. Z lokálních příčin jsou významné hypoxie, žilní hypertenze, lymfostáza, hyperviskozita a další.

Pro zlepšení stavu endotelu v prevenci nebo léčbě endoteliální dysfunkce jsou namísto opatření, jež preventují rizikové faktory nebo léčí či kompenzují onemocnění vyvolávající poškození endotelu – fyzická aktivita, odvykání kouření, terapie dyslipidemie, hypertenze, kompenzace hyperglykemie ad. Máme také řadu léčebných prostředků pro léčení následků poškození endotelu, kam budou patřit trombolytika, antikoagu-

lancia a další. Přímým působením na endotel je podávání glykosaminoglykanů, které jsou stavební součástí glykokalyxu.³ Přírodním glykosaminoglykanem je sulodexid, složený ze středněmolekulárního heparinu a dermatanové složky. Jeho působení je komplexní. V poslední době se dostává do popředí pozornosti také protektivní a reparační působení na endotel, které vede k zábraně zvýšené adheze trombocytů, lymfocytů, monocytů a neutrofilů na stěnu cévní, aktivuje lokální tvorbu a uvolňování t-PA, působí tlumivě na růstové faktory, podporuje neoangiogenezi a zvyšuje přirozené antitrombotické vlastnosti endotelu.⁹

Endoteliální glykokalyx

Glykokalyx je subcelulární struktura, v podstatě trojrozměrná síť, produkovaná buňkou na vnější povrch cytoplazmatické membrány. Slouží ke komunikaci buňky s vnějším prostředím a k její ochraně. Uvnitř cév pokrývá glykokalyx povrch endoteliálních buněk, kde tvoří výstelku vnitřního povrchu cév. Biochemicky se endoteliální glykokalyx (EG) skládá především z heteropolysacharidů. Bazální složkou EG jsou proteoglykany (syndekany, perlekany, versikany, glypikany, mimekany, biglykany atd.), které strukturu glykokalyxu ukotvují přes cytoplazmatickou membránu na buněčný cytoskelet. Na proteoglykany se váží glykosaminoglykany a glykoproteiny. Glykosaminoglykany jsou složeny z opakujících se disacharidových podjednotek. Nejčastěji se vyskytuje v EG heparan sulfát, v menší míře chondroitin sulfát, dermatan sulfát a keratan sulfát. Hojně zastoupeným heteropolysacharidem v EG je kyselina hyaluronová, která se váže přímo na receptory na povrchu buňky (nikoliv tedy prostřednictvím proteoglykanů).^{2,4,7}

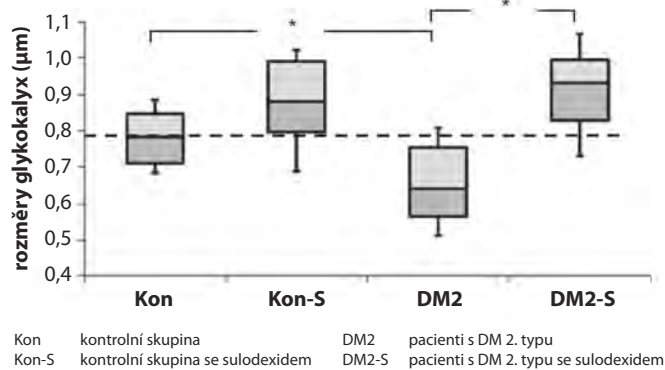
Pevná část glykokalyxu stabilně leže k povrchu endoteliálních buněk, solubilní část je v dynamické rovnováze s krevní plazmou. Výška glykokalyxu v cévách se liší dle průměru kapiláry od několika desítek nanometrů až po několik mikrometrů (např. v krčních tepnách). Svůj vlastní glykokalyx mají i krevní elementy, např. erythrocyty.^{2,4}

Lidské endoteliální buňky jsou schopny se pokrýt vrstvou glykokalyxu během několika hodin. EG se významně podílí na řízení průtoku v mikrocirkulaci, fyzikální působení krevních elementů na endoteliální buňky (přenášené EG), nazývané mechanodestrukci a vedoucí k uvolnění oxidu dusnatého (vazodilatačního faktoru), má vliv na průtok v mikrocirkulaci. Fyziologicky je významné i to, že struktura glykokalyxu váže významný objem plazmy (až 1–1,7 l) a vytváří prostor, který napodobuje poměry prostoru intersticiálního. Někdy je tak označován za samostatný intravaskulární kompartment. EG má

také vliv na propustnost kapilární membrány. EG váže ve své struktuře řadu proteinů i signálních molekul, vč. albuminu, a funguje jako nárazník pro sodík.

Poškození glykokalyx vede k endoteliální dysfunkci, která poškození EG dále potencuje. Za fyziologických okolností existuje dynamická rovnováha mezi kontinuální degradací a syntézou glykokalyx. Tato rovnováha je dlouhodobě neudržitelná např. u chronické hyperglykemie, dyslipidemie či aterosklerózy (menší míra syntézy EG). Výrazné inzulty, např. septický šok, ischemie, polytrauma ad., vedou k destrukci EG a poškození funkce endoteliální buněk a kapilární bariéry. Dochází ke zvýšené permeabilitě, rozvolnění mezibuněčných spojů, úniku plazmy i plazmatických proteinů, změnám v buňkách imunitního systému a rozvoji intravaskulární nástěnné trombózy a edému intersticia. Degradované komponenty EG dále potencují imunitní odpověď.^{2,4}

Obr. 1: Reparace rozměru glykokalyx u diabetiků po podání sulodexidu⁶



Rozměry glykokalyx u diabetiků 2. typu a u kontrolní skupiny. Graf ukazuje, že rozměry sublingválního glykokalyx, na počátku studie snížené u diabetiků 2. typu, byly po 8 týdnech podávání sulodexidu reparovány.⁶

Mezi stavy a choroby, které jsou asociované s poškozením endoteliálního glykokalyx patří nejen polytrauma, ischemie – reperfuze a septický šok, ale i ateroskleróza, diabetická angiopatie a onkologická onemocnění.

Endoteliální glykokalyx byl objeven přímým zobrazením v elektronové transmisní mikroskopii. Tato technika zobrazení je technicky náročná a nehodí se pro klinickou praxi. Pro ni byly vyvinuty metody ortogonální polarizované spektrální mikroskopie a dokonce i automatizovaný program GlykoCheck, který nepřímě hodnotí tloušťku vrstvy EG (v podstatě hodnotí možnost přiblížení krevních elementů k endoteliálním buňkám, které je tím bližší, čím je vrstva glykokalyx tenčí). Poškození glykokalyx je možné hodnotit také nepřímě, pomocí sledování koncentrace komponent EG v séru. Předpokládá se, že heparan sulfát a hyaluronan (výše uložené komponenty) jsou náchylnější k odštěpení a hlubší komponenty, jako syndekan-1, jsou odlučovány od endoteliálních buněk až při těžkých inzul-

tech. Koncentrace je určována pomocí ELISA a hovoří se o nich jako o biochemických ukazatelích degradace EG.^{2,4}

Současné trendy výzkumu endoteliálního glykokalyx určují také EG jako cíl léčby. Zkoumány byly látky pozitivně modulující EG, mezi nimi např. albumin, sulodexid a vodík.

Albumin je důležitým faktorem určujícím osmotický tlak. Albumin přenáší sphingosin-1-fosfát, který má imunomodulační a protizánětlivý účinek, funguje vlastně jako „vychytávač“ volných radikálů. Podání albuminu v klinických studiích je cíleno na zpevnění struktury a snížení porušené kapilární permeability. Při podání albuminu jako farmaka před vznikem inzultu se zvyšuje odolnost EG vůči poškození, má příznivý vliv na ukazatele šoku.^{2,8}

Vodík je při inhalačním podání potenciálním antioxidantem. Při podání v experimentu byla zkoušena protekce endoteliálního glykokalyx před ischemicko-reperfuzním poškozením a bylo prokázáno zlepšení některých významných metabolických parametrů, jako je hladina laktátu či glykemie.²

Látkou, která má prokázanou schopnost chránit a reparovat endoteliální glykokalyx je sulodexid, který díky svému složení je vlastně stavebním kamenem EG. Přispívá k rekonstrukci struktur EG, zvyšuje eNOS, snižuje endoteliální hyperplazii, snižuje agregaci trombocytů a brání infiltraci cévní stěny závažnými elementy.^{2,6,10}

Literatura

1. Matuška, J. Jaké možnosti má angiolog ve vyšetření mikrocirkulace. Symposium AlfaSigma: Klinický význam glykokalyx v léčbě pacientů s onemocněním cévního aparátu. Přednáška. 48. angiologické dny, Praha, 2.–4. 3. 2023.
2. Astapenko, D. Glykokalyx – představení biologické struktury a jeho význam pro klinickou medicínu. Symposium AlfaSigma: Klinický význam glykokalyx v léčbě pacientů s onemocněním cévního aparátu. Přednáška. 48. angiologické dny, Praha, 2.–4. 3. 2023.
3. Holý, M. Endotel a klinická praxe, léčebné možnosti sulodexidu. Symposium AlfaSigma: Klinický význam glykokalyx v léčbě pacientů s onemocněním cévního aparátu. Přednáška. 48. angiologické dny, Praha, 2.–4. 3. 2023.
4. Astapenko, D. Alterace glykokalyx v kritických stavech a během velkých operačních výkonů a možnosti jeho protekce. Autoreferát disertační práce. LF UK v Hradci Králové, 2019.
5. Milusev, A., Rieben, R., Sorvillo, N. The endothelial glycocalyx: A possible therapeutic target in cardiovascular disorders. *Front Cardiovasc Med* 9: 897087, 2022.
6. Broekhuizen, L. N., Lemkes, B. A., Mooij, H. L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53, 12: 2646–2655, 2010.
7. Astapenko, D., Tomasova, A., Ticha, A. et al. Endothelial glycocalyx damage in patients with severe COVID-19 on mechanical ventilation – A prospective observational pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc* 81, 3: 205–219, 2022.
8. Aldecoa, C., Llaou, J. V., Nuvials, X., Artigas, A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care* 10, 1: 85, 2020.
9. Vessel Due F 250 LSU měkké tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 18. 5. 2023]
10. Li, T., Liu, X., Zhao, Z. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 8, 53: 91350–91361, 2017.

Nové studie a nové léky v lipidologii

Antisense nukleotidy volanesorsen a olezarsen u familiární chylomikronemie

Syndrom familiární chylomikronemie je vzácné genetické onemocnění, které je způsobeno ztrátou aktivity lipoproteinové lipázy a je charakterizováno chylomikronemií a opakovanými epizodami pankreatitidy. Popisováno je také zvýšené riziko poškození dalších orgánů a vzniku diabetu. Hodnoty triglyceridů jsou při tomto onemocnění extrémně vysoké. Odhaduje se, že tuto nemoc má ve světě 3–5 000 osob.

Volanesorsen je antisense oligonukleotid určený k inhibici tvorby apoC-III, což je protein, o němž je známo, že reguluje jak metabolismus triglyceridů, tak jaterní clearance chylomikronů a jiných lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Selektivní vazba volanesorsenu na apoC-III mRNA v konkrétní oblasti způsobuje degradaci mRNA. Tato vazba brání translaci proteinu apoC-II a odstraní tak inhibitor clearance triglyceridů a u možných metabolismus cestou nezávislou na lipoproteinové lipáze.^{1–4}

Studie APPROACH (III fáze klinického zkoušení volanesorsenu) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie, která byla provedena u 66 pacientů s familiární chylomikronemií, z nich 33 pacientů bylo léčeno volanesorsenem a 19 z nich dokončilo studii. Primárním cílem studie byla změna hodnoty triglyceridů (TG) nalačno za tři měsíce studie.^{2,3}

Na placebo vzrostla hodnota TG nalačno o 18 % oproti výchozímu stavu (vzájemný rozdíl 94 %, $p < 0,0001$). Současně post-hoc analýza prokázala u pacientů léčených volanesorsenem nižší incidenci pankreatitidy během 52 týdnů léčby. Nástup účinku byl rychlý, oddělení od placebo bylo znatelné již za 4 týdny a maximální odpovědi bylo dosaženo po 12 týdnech terapie.

V této studii volanesorsen snížil hladinu triglyceridů nalačno, celkový cholesterol, non-HDL-cholesterol, apoC-III, apoB-48 a chylomikronových triglyceridů a zvýšil hladinu LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a apoB.^{2,3}

V terapii již je k dispozici (jako přípravek Waylivra) pro léčbu pacientů s geneticky potvrzeným syndromem familiární chylomikronemie a s vysokým rizikem pankreatitidy, kteří neměli adekvátní odpověď na dietu a léčbu ke snížení triglyceridů.⁴

Olezarsen je dalším novým antisense oligonukleotidem vyvíjeným pro léčbu familiární chylomikronemie. Aktivně probíhá klinická studie fáze III **BALANCE** (NCT04568434) s 66 pacienty primárně cílící na změnu hodnoty triglyceridemie nalačno, její ukončení se očekává v letošním roce.⁸

K dispozici již máme výsledky klinické studie fáze II (NCT03385239).^{6,7} Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie sledovala 114 pacientů s hodnotou triglyceridů v séru nalačno 2,26–5,65 mmol/l. Všichni

pacienti byli buď ve vysokém kardiovaskulárním riziku nebo již měli přítomné kardiovaskulární onemocnění. Pacienti dostávali každé 4 týdny 10 nebo 50 mg olazarsenu nebo 15 mg každé dva týdny nebo 10 mg každý týden, ev. placebo subkutánně po dobu 6–12 měsíců. Primárním cílem byla v tomto případě procentuální změna hodnoty triglyceridů nalačno od výchozího stavu do 6. měsíce studie. Léčba olezarsenem vedla k významným změnám v hodnotách triglyceridů nalačno (o 23 % při dávce 10 mg každé 4 týdny, o 56 % při dávce 15 mg každé 2 týdny, o 60 % při dávce 10 mg každý týden a o 60 % při dávce 50 mg každé 4 týdny ve srovnání se zvýšením o 6 % u pacientů na placebo, hodnoty p v rozmezí od 0,0042 do $< 0,0001$). Bylo pozorováno významné snížení apoC-III, VLDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu a apoB.^{6,7}

Pemafibrát se pro snížení kardiovaskulárního rizika neosvědčil

Pemafibrát je nový, vysoce selektivní PPAR alfa modulátor, který ve studiích ve srovnání s fenofibrátem vykazoval výrazně vyšší účinnost a nižší incidenci jaterních a ledvinných nežádoucích účinků než starší fibráty a byl slibnou molekulou pro snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s vysokou hypertriglyceridemií.^{10,11}

Za tímto účelem byla designována studie PROMINENT (NCT03071692). Jednalo se o mezinárodní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou klinickou studii do níž vstoupilo 10 497 pacientů. Jednalo se o diabetiky 2. typu s mírnou až střední hypertriglyceridemií (200–499 mg/dl) a hodnotou HDL-cholesterolu 40 mg/dl nebo nižší.

Primárním cílem studie byl kompozitní kardiovaskulární endpoint zahrnující nefatální infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu, potřebu koronární revaskularizace nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Medián sledování dosáhl 3,4 roku.

Přestože u pacientů léčených pemafibrátem bylo dosaženo významného snížení hladin lipidů (-26,2 % pro triglyceridy, -25,8 % pro VLDL-cholesterol, -25,6 % remnantní cholesterol, -27,6 % pro apoC-III) **nebylo dosaženo snížení kardiovaskulárních příhod**. Slibné předpoklady tak nebyly naplněny.^{1,9,12}

Humánní apolipoprotein A-I v testování u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem

Bylo prokázáno na studiích se zvířaty, že lidský nebo rekombinantní apolipoprotein A-I (apoA-I) zvyšuje cholesterol efflux kapacitu a snižuje aterosklerotické postižení.

Látka, zatím označovaná CSL112, je humánní apoA-I získávaný z plazmy. Dosud byl studován u zdravých osob nebo

u osob se stabilním koronárním onemocněním. Ve studii AEGIS-I bylo sledováno 1 258 pacientů po akutním infarktu myokardu u nichž byly podány infuze CSL112 (v nízké nebo vysoké dávce 2 g nebo 6 g apoA-I na dávku, celkem 4 infuze) nebo placebo.^{13,14}

Primárním cílem bylo sledovat bezpečnost podání přípravku (hepatální a renální nežádoucí příhody), což bylo prokázáno. Nicméně výsledky potvrzují také efekt na zvýšení effluxu cholesterolu.^{13,14}

Aktuálně probíhá studie fáze III klinického zkoušení s názvem AEGIS-II (NCT03473223). V ní je zařazeno více než 18 000 pacientů po infarktu myokardu s řadou kardiovaskulárních rizikových faktorů (diabetes mellitus, věk nad 65 let, infarkt myokardu v anamnéze, onemocnění periferních tepen...). Cílem je otestovat složený komponentní kardiovaskulární cíl (MACE) zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo mozkovou mrtvici). Studie by měla být dokončena na konci letošního roku.^{1,15}

Pozornost se upírá také k cílené terapii monoklonálními protilátkami

Familiární hypercholesterolemie je vrozené metabolické onemocnění, při kterém v důsledku geneticky podmíněné poruchy metabolismu LDL-cholesterolu dochází k jeho hromadění v cirkulaci a ve tkáních, což vede k předčasnému rozvoji aterosklerózy. Příčinou familiární hypercholesterolemie je mutace v genu kódujícím receptor pro LDL-cholesterol. Vlivem porušené funkce LDL-R je významně sníženo vychytávání LDL-cholesterolu jaterními buňkami a dochází k jeho hromadění v cirkulaci, stěnách cév a dalších tkání. Klinický fenotyp je výrazně těžší u homozygotů než u heterozygotů, protože v důsledku postižení obou alel nejsou LDL-receptory syntetizovány vůbec nebo jsou zcela nefunkční (ev. je jejich funkce významně snížena). Homozygoti mají velmi vysoké koncentrace LDL-cholesterolu (nad 13 mmol/l), tvoří se u nich kožní xantomy a manifestní ateroskleróza se může vyvinout už v prvních dekádách života.

Jednou ze zajímavých molekul cílené terapie hypercholesterolemie je evinakumab. Jde o rekombinantní lidskou monoklonální protilátku, která se specificky váže na ANGPTL3 (angiopoetin-like protein 3) a inhibuje jej. ANGPTL3 patří do skupiny proteinů podobných angiopoetinu, který se exprimuje primárně v játrech a hraje roli při regulaci lipidového metabolismu inhibicí lipoproteinové lipázy a endoteliální lipázy. Evinakumab blokádu ANGPTL3 snižuje triglyceridy a HDL-cholesterol uvolňováním aktivit lipoproteinové lipázy, resp. endoteliální lipázy z inhibice ANGPTL3. Evinakumab snižuje LDL-cholesterol nezávisle na přítomnosti receptoru LDL podporou zpracování VLDL a odbouráním zbytků VLDL před vlastní tvorbou LDL prostřednictvím mechanismu závislého na endoteliální lipáze.

Zajímavé výsledky s evinakumabem přinesla studie ELIPSE-HoFH (NCT03399786). Jednalo se o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii fáze III klinického zkoušení, ve které bylo zařazeno celkem 65 pacientů s homozygotní famili-

ární hypercholesterolemií, kteří ke stávající hypolipidemické terapii dostali buď intravenózní infuze evinakumabu (15 mg na kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny) nebo placebo. Primárním cílem byla procentuální změna LDL-cholesterolu ve 24. týdnu studie (oproti výchozí hodnotě).

Vstupní hodnota LDL-cholesterolu byla v obou skupinách navzdory maximálním užívaným dávkám hypolipidemik 6,61 mmol/l (255,1 mg/dl). Ve 24. týdnu došlo u pacientů léčených evinakumabem k relativnímu snížení LDL-cholesterolu oproti výchozí hodnotě o 47,1 % (na placebo došlo ke zvýšení o 1,9 %, takže rozdíl mezi skupinami činil 49 % ve prospěch evinakumabu, 95% CI -65 až -33,1 p < 0,001). Ve skupině pacientů léčených evinakumabem byla hodnota LDL-cholesterolu oproti placebo snížena o 132,1 mg/dl.^{17,18}

PCSK9 a inkliširan

Poslední roky přinesly pro pacienty ve vysokém riziku, případně v sekundární prevenci při nedosahování stanovených cílů léčby dyslipidemie při léčbě maximálně tolerovanými dávkami statinu s ezetimibem také možnost terapie pomocí monoklonálních protilátek alirokumab a evolokumab, jež cílí na blokádu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9). K dispozici již máme i dlouhodobé výsledky terapie reprezentované například studií FOURIER-OLE.²¹

Nedávno byla připravena k použití také další účinná látka – inkliširan, která reprezentuje novou skupinu farmak cílících na ovlivnění LDL-cholesterolu s ovlivněním syntézy proteinu PCSK9.

Inkliširan je malá, dvouvláknová interferující RNA (siRNA), která v hepatocytech využívá mechanismus RNA interference a řídí katalytické štěpení mRNA pro PCSK9. To zvyšuje recyklaci a expresi receptoru pro LDL-cholesterol na buněčném povrchu hepatocytů, což následně zvyšuje vychytávání LDL-cholesterolu játry a snížení hladiny v oběhu. K sense vláknku inkliširanu je připojen triantenární GalNAc (N-acetylgalaktosamin), díky čemuž je inkliširan cíleně přijímán do jater přes asialoglykoproteinové receptory (ASGPR), jež jsou umístěny pouze na povrchu hepatocytů. Je tak zajištěno, že inkliširan bude působit pouze intracelulárně v hepatocytech. Tato skutečnost má dopady na bezpečnost a snášenlivost inkliširanu.

Oproti inhibitorům PCSK9 (což jsou velké molekuly monoklonálních protilátek) jde v případě inkliširanu o malou molekulu, několik oligonukleotidových sekvencí. Také princip působení je odlišný. Inhibitory PCSK9 extracelulárně blokují již vytvořený PCSK9, inkliširan zabráni jeho vzniku specificky uvnitř hepatocytu regulovanou degradací příslušné mRNA.

V ČR je inkliširan indikován pro dospělé s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením, a to v kombinaci se statinem nebo statinem a jinými přípravky na snížení lipidů (ev. i bez statinu pokud je statin nesnášen nebo kontraindikován) u pacientů neschopných na dosavadní léčbě dosáhnout cílů pro LDL-cholesterol. Inkliširan má extrémně dlouhý biologický poločas, což umožňuje dávkovací interval v řádu šesti měsíců. Dávkování je stanoveno na 284 mg (poda-

ných subkutánně) s tím, že druhá dávka je podána tři měsíce po první a následně poté již s dávkováním po šesti měsících.

Po jednorázovém podání 284 mg inkليسiranu bylo snížení LDL-cholesterolu zjevné během 14 dnů, průměrné snížení o 49–51 % bylo pozorováno 30–60 dní po podání. Ve 180. dni po podání byly hladiny sníženy o přibližně 53 %.⁴

Jediným popsáním nežádoucím účinkem inkليسiranu je reakce v místě vpichu. Nežádoucí účinky referované u PCSK9 inhibitorů (nazofaryngitida, bolesti zad a kloubů a další) nebyly u inkليسiranu popsány. Tento vynikající bezpečnostní profil patří mezi významné přednosti přípravku.

Účinnost a bezpečnost inkليسiranu byla a je sledována v řadě klinických studií se souborným označením ORION. V rámci fáze III klinického zkoušení bylo uzavřeno a vyhodnoceno již několik klinických studií (ORION-9, ORION-10, ORION-11).

Metaanalýza výsledků studií ORION-9,10,11, která zahrnuje 3 660 pacientů, prokázala **účinnost na snížení LDL-cholesterolu o 51 % ve srovnání s placebem**.²² V těchto studiích bylo podle očekávání doloženo také významné snížení hladin enzymu PCSK9, celkového cholesterolu i ostatních markerů dyslipidemie (ApoB, Lp(a)...). Tyto výsledky byly dosaženy u pacientů ve vysokém riziku, kteří již využívali léčbu vysokými dávkami statinů, případně statinu s ezetimibem.^{23–28}

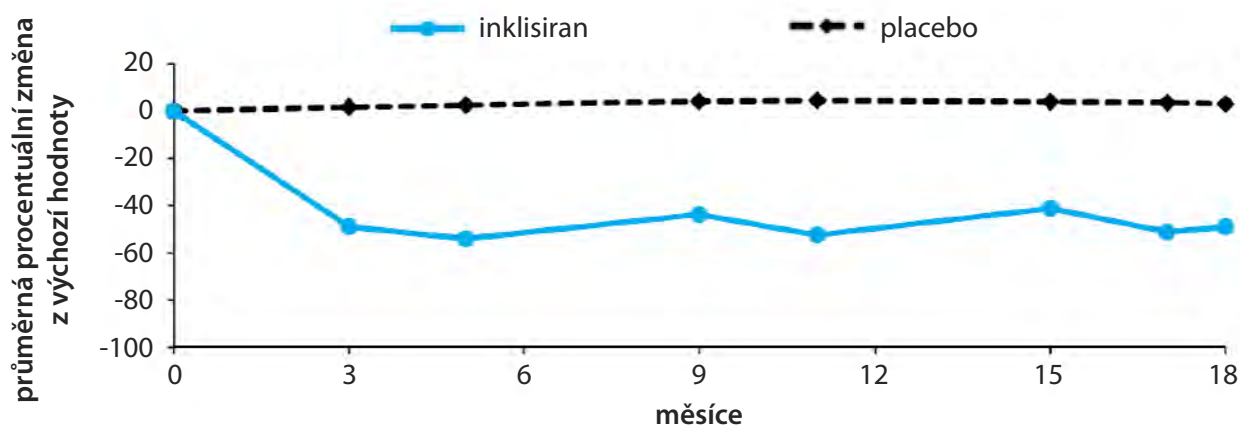
Zatím není k dispozici studie, jejímž primárním cílem by bylo hodnocení mortality pacientů. Nicméně již byla publikována společná analýza tří hlavních studií fáze III, která zahrnuje 3 660 pacientů. Hodnotila vliv inkليسiranu na hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody MACE, které byly ve studiích reportovány jako nežádoucí příhody dle klasifikace MedDRA. V publikaci byl popsán **statisticky signifikantní pokles rizika MACE vůči placebu** (OR (95% CI) 0,74 (0,58–0,94)).²⁹

Nová biologická terapie siRNA využívá stávajících mechanismů v buňce a s vysokou selektivitou působí pouze intracelulárně v hepatocytech. S tím je spojena výborná tolerance a bezpečnost léčby. Zatím jediným referovaným nežádoucím účinkem jsou reakce v místě vpichu.

Literatura

1. Vrablík, M. Nové studie a nové léky v lipidologii. Přednáška na: 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 2.–4. 3. 2023.
2. Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D. et al. Volanesorsen and triglyceride level in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 381, 6: 531–542, 2019.
3. The APPROACH study: a study of volanesorsen (formerly IONIS-APOC-IIRx) in patients with familial chylomicronemia syndrome. NCT02211209. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02211209?term=volanesorsen&draw=2&rank=5>) [cit. 14. 3. 2023]
4. Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 14. 3. 2023]

Obr. 1: Průměrná procentuální změna výchozí hodnoty LDL-cholesterolu u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií (společná analýza studií fáze III)



Tab. 1: Stručné výsledky vybraných studií fáze III klinického zkoušení s inkليسiranem

	ORION-9 482 pacientů HeFH		ORION-10 1 561 pacientů ASCVD		ORION-11 1 617 pacientů ASCVD, riziko ekv.	
	inkليسiran	placebo	inkليسiran	placebo	inkليسiran	placebo
PCSK9	-60,7 %	+17,7 %	-69,8 %	+13,5%	-63,6 %	+15,6 %
Celkový cholesterol	-26,1 %	+6,8 %	-33,6 %	+0,4 %	-28,0 %	+1,8 %
Non-HDL-cholesterol	-36,1 %	+7,5 %	-47,4 %	-0,1 %	-41,2 %	+2,2 %
ApoB	-34,0 %	+2,9 %	-44,8 %	-1,7 %	-38,2 %	+0,8 %
Lp(a), medián	-13,5 %	+3,7 %	-21,9 %	+3,7 %	-18,6 %	0 %
HDL-cholesterol	+8,6 %	+6,0 %	+7,5 %	+2,4 %	+10,2 %	+4,1 %

5. Digenio, A., Dunbar, R. L., Alexander, V. J. et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia in insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39, 8: 1408–1415, 2016.
6. Tardif, J.-C., Karwatowska-Prokopczuk, E., Amour, E. et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 43, 14: 1401–1412, 2022.
7. Study of ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx) in participants with hypertriglyceridemia and established cardiovascular disease (CVD). NCT03385239. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03385239>) [cit. 14. 3. 2023]
8. A study of olezarsen (formerly known as AKCEA-POCIII-LRx) administered to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). NCT04568434. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04568434?term=NCT04568434&draw=2&rank=1>) [cit. 14. 3. 2023]
9. Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J.-C. et al., PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 387, 21: 1923–1934, 2022.
10. Současný stav a perspektivy hypolipidemické terapie. *Farmakoterapeutické informace* 2019, 12: 1–4, 2019.
11. Brozin, D., Raal, F. J. Novel approaches to lipid-lowering therapy. *S Afr Med J* 108, 4: 262–265, 2018. (online: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/12267/8450>) [cit. 14. 3. 2023]
12. Pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT). NCT03071692. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03071692?term=PROMINENT+pemafibrate&draw=2&rank=1>) [cit. 14. 3. 2023]
13. Gibson, C. M., Korjian, S., Tricoli, P. et al. Safety and tolerability of CSL112, a reconstituted, infusible, plasma-derived apolipoprotein A-I, after acute myocardial infarction: The AEGIS-I trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I). *Circulation* 134, 24: 1918–1930, 2016.
14. A Phase 2b study of CSL112 in subjects with acute myocardial infarction. NCT02108262. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108262>) [cit. 14. 3. 2023]
15. Study to investigate CSL112 in subjects with acute coronary syndrome (AEGIS-II). NCT03473223. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473223?term=CSL112&draw=2&rank=1>) [cit. 14. 3. 2023]
16. Zahid, A., Banerjee, P., Hamon, S. et al. Inhibition of angiotensin-like protein 3 with a monoclonal antibody reduces triglycerides in hypertriglyceridemia. *Circulation* 140, 6: 470–486, 2019.
17. Raal, F. J., Rosenson, R. S., Reeskamp, L. F. et al., ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383, 8: 711–720, 2020.
18. Efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. NCT03399786. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399786?term=evinacumab&draw=2&rank=5>) [cit. 14. 3. 2023]
19. Bultas, J. Intolerance hypolipidemik a faktory, které ji ovlivňují. Přednáška na: 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 2.–4. 3. 2023.
20. Karetová, D. siRNA v léčbě hypercholesterolemie. Symposium ve spolupráci se společností Novartis. Přednáška na: 48. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 2.–4. 3. 2023.
21. O'Donoghue, M. L., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D. et al. Long-term evolucumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 146, 15: 1109–1119, 2022.
22. Kahn, S. A., Naz, A., Masood, M. Q., Shah, R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 134: 69–73, 2020.
23. Trial to evaluate the effect of inclisiran treatment on low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) (ORION-9). NCT03397121. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121?term=inclisiran&rslt=With&draw=2&rank=3>) [4. 10. 2022]
24. Raal, F. J., Kallend, D., Ray, K. K. et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 382, 16: 1520–1530, 2020.
25. Inclisiran for participants with atherosclerotic cardiovascular disease and elevated low-density lipoprotein cholesterol (ORION-10). NCT03399370. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370?term=inclisiran&rslt=With&draw=1&rank=1>) [4. 10. 2022]
26. Ray, K. K., Phil, M., Wright, R. S. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382, 16: 1507–1519, 2020.
27. Inclisiran for subjects with ASCVD or ASCVD-risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol (ORION-11). NCT03400800. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800?term=inclisiran&rslt=With&draw=1&rank=2>) [4. 10. 2022]
28. Ray, K. K., Phil, M., Wright, R. S. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382, 16: 1507–1519, 2020.
29. Ray, K. K., Raal, F. J., Kallend, D. G. et al.; ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 44, 2: 129–138, 2023.

Poznámka redakce k úhradě inklisiranu

Inklisiran je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečná pro dosažení hodnot LDL-cholesterolu

- alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo
- alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním, nebo
- alespoň 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována nebo netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. **Nevyužití ezetimibu** v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Statinová intolerance** je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. **Intolerance obou statinů musí pak být prokázána** jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující čtyřnásobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Effekt terapie inklisiranem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci při druhé aplikaci (tedy přibližně 90 dní od zahájení léčby). Úhrada inklisiranu je ukončena při prokazatelné nespolečnosti pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdně terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce inklisiranu 284 mg jako počáteční dávka, další po třech měsících a poté každých šest měsíců.

Specializace předepisujícího lékaře: vnitřní lékařství, kardiologie, dětská kardiologie, angiologie

AE:A) Přípravek, který lékař vzhledem k jeho charakteru podává při výkonu ambulantní péče, se označí v rozhodnutí symbolem A. Takový přípravek se účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek. Je-li to s ohledem na účinnost a bezpečnost přípravku nebo s ohledem na veřejný zájem účelné, vykazování přípravku se symbolem A se omezí na lékaře se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedeně v rozhodnutí. E) Není-li s ohledem na účinnost a bezpečnost přípravku předepisování přípravku účelné přenést na jiného lékaře podle odstavce 2, v rozhodnutí se označí tento přípravek symbolem E.

Zdroj informací: Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výživa při hypertenzi

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Ráno kafe a cigareta, první jídlo oběd v závodní jídelně, celodenní stres, večer pořádná večeře a k tomu dvě piva nebo půl litru vína. Pohyb jen o víkendů na zahradě nebo raději vůbec. Bolest hlavy, únava – přece nepůjdu k doktorovi, ještě by mi něco našel. Připomíná Vám to něco? Popsaný životní styl je podhoubím pro vznik hypertenze, která je řazena mezi civilizační onemocnění s velmi častým výskytem. V České republice se prevalence hypertenze ve věku 25–64 let pohybuje kolem 50 % u mužů a 34 % u žen. Přestože je vysoký krevní tlak (TK) společně s kouřením, dyslipidemií a diabetem řazen mezi nejzávažnější rizikové faktory ischemické choroby srdeční, není jí ze strany potencionálních či již diagnostikovaných hypertoniků věnována odpovídající pozornost. Přitom je možné lehčí formu hypertenze účinně řešit režimovými opatřeními jak na úrovni prevence, tak léčby.

Co je hypertenze zač?

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mmHg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách u lékaře. Podle doporučení ESH/ECS (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) z roku 2003 jsou hodnoty krevního tlaku klasifikovány do tří předstupňů hypertenze (optimální, normální a vyšší normální tlak) a tří stupňů hypertenze. Samostatnou jednotkou je tzv. izolovaná systolická hypertenze, která bývá častá zejména u starších osob. Za optimální je považován krevní tlak nižší než 120/80 mmHg.

Jaké jsou příčiny hypertenze?

Až u 95 % dospělých se jedná o primární, esenciální hypertenzi, u které nelze přesně stanovit příčinu vzhledem k jejímu multifaktoriálnímu podmínění. Z faktorů zevního prostředí se v patogenezi esenciální hypertenze uplatňují zejména nevhodné stravovací návyky, nedostatek pohybu, kouření a stres. Stravovací zvyklosti jsou charakterizovány nadměrným příjmem soli, nedostatečným přísunem draslíku, vápníku a celkově nadměrným energetickým příjmem vedoucím k obezitě.

Sůl

Omezení příjmu sodíku, resp. kuchyňské soli je jedním ze základních nutričních opatření. Příjem soli by měl být nižší než 5 g/den, což již vyžaduje jisté přemýšlení, aby bylo těchto cílů dosaženo. Průměrný příjem soli u obyvatel České republiky je 13–15 g/den. Pokud se jídelníček skládá především z vysoce průmyslově zpracovaných potravin, lze dosáhnout i vyšších hodnot. Na druhou stranu, vyloženě neslaná dieta je také kontraproduktivní. Sůl je nad zlato, a i při použití celého spektra koření či bylin nedosáhneme požadované chuti a co člověku nechutná u toho dlouho nevydrží. V případě civilizačních onemocnění, hypertenzi nevyjímaje, je však celoživotní úprava životního stylu stěžejní.

Ve výběru potravin je tedy třeba upřednostňovat základní potraviny – neochucené mléčné výrobky, libové maso, čerstvou

zeleninu a ovoce – číst informace uváděné na obalech výrobku a preferovat výrobky s co nejnižším zastoupením soli.

V prevenci i léčbě se ukazuje jako neúčinnější středomořská strava nebo tzv. DASH dieta (dietary approaches to stop hypertension). DASH dieta překvapí svou chutí a pestrostí. Vyznačuje se výběrem potravin bohatých na vlákninu, draslík, vápník a hořčík, což jsou faktory, které v kombinaci s vhodným výběrem tuků, omezeným příjmem soli a vyšším příjmem bílkovin vedou k poklesu hodnot krevního tlaku. DASH dieta zpravidla vede i k redukci hmotnosti.

Dieta schéma DASH doporučuje denní konzumaci 4–5 porcí ovoce, 4–5 porcí zeleniny, 2–3 porcí nízkotučných mléčných výrobků, 7–8 porcí ze skupiny obilovin (přednostně celozrnných a celých zrn), 2 a méně porcí masa a 4–5 porcí semen, ořechů a luštěnin týdně. Alkohol může být konzumován, ale ve velmi umírněném množství.

DASH dieta je díky vysokému zastoupení potravin rostlinného původu velkoobjemová s vysokým podílem vlákniny, tudíž velmi dobře zasytí. Stravování podle doporučení DASH přirozeně omezí i příjem potravin bohatých na nasycené mastné kyseliny. Jejich zdrojem jsou především vysoce průmyslově zpracované potraviny, oplatky, sušenky a další potraviny obsahující tuky a oleje tropických palem, tučné mléčné výrobky a uzeniny. Vyjmenované potraviny však nemají ve správně sestaveném jídelníčku velký prostor a ten může být zaplněn potravinami bohatými na mono- a vícenenasycené mastné kyseliny – ořechy, semeny, olivovým a řepkovým olejem, rybami.

Nevýhodou se do určité míry stávají její pozitiva, kterými jsou minimálně zpracované potraviny. V dnešní uspěchané době je mnohým zatěžko trávit čas čištěním a zpracováním zeleniny, vymýšlením a vařením vhodných pokrmů. Často také panuje obava, že „zdravé“ potraviny jsou drahé, popřípadě chutově neatraktivní. Je třeba si ale uvědomit, že i v zimě si lze dopřát kvalitní zeleninu (k dispozici je například kořenová zelenina, různé typy zelí, fermentovaná či mražená zelenina), ryba nemusí představovat zásah do rozpočtu (počítá se i zavináč, makrela nebo třeba sardinky v tomatě), luštěniny jsou levným zdrojem bílkovin a dají se z nich připravit chutná jídla atd. Vaření se může stát i vhodným způsobem seberealizace a nástro-



Obr.: Designed by Freepik (www.freepik.com)

jem, který zjemní tenzi při nastolování nového životního stylu. Místo cigarety si prostě půjdu udělat dušenou mrkev.

DASH svým složením připomíná středomořskou stravu, která má vedle nutričního, ještě další významný aspekt – péči o duševní zdraví, sounáležitost, radost z dobrého jídla i kontaktu s rodinou, přáteli.

Léčba hypertenze na úrovni osobní invence nutně nepředstavuje přerod v přehnaně pozitivního člověka, který najednou nasedne na vlnu zdraví, ale jde o sebezpečí na úrovni nutriční, pohybové, psychické i spirituální. Tato nadneseně znějící slova by se dala shrnout do prostého – více si všímat sám sebe a svých potřeb. Tělo k nám promlouvá, my je jen často neslyšíme.

Z psychologické roviny se posuneme zpět k výživě.

Draslík

Draslík se v souvislosti s hypertenzí dostává v posledních letech do popředí. Dlouho byl považován za minerální látku, která vyvažuje negativní vliv nadbytečného příjmu sodíku. Ukazuje se však, že jeho protektivní účinek je mnohem významnější. Několik studií ukázalo, že vysoký příjem draslíku může snížit riziko cévní mozkové příhody o 25 %. Zvláštní profit z vyššího příjmu draslíku mají především lidé s onemocněním ledvin, u kterých může dojít ke zpomalení progresu onemocnění.

Hlavním mechanismem, kterým draslík snižuje tlak v ledvinách, je podpora vylučování sodíku do moči. Dalšími pravděpodobnými mechanismy je vliv na buňky hladkého svalstva cév, snížené vylučování reninu v ledvinách a ovlivnění tvorby volných kyslíkových radikálů.

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) by měl příjem draslíku pro snížení TK a rizika jiných kardiovaskulárních onemocnění činit 3,5 g/den. Americké klinické pokyny přitom doporučují ještě více, tedy 4,7 g/den.

Mezi významné zdroje draslíku patří především oranžové druhy ovoce a zeleniny – čerstvé i sušené meruňky, broskve, meloun kantalupe, pomeranče a pomerančový džus, mrkev. Z dalších potravin to je špenát, avokádo, banány, bílé fazole, brokolice, datle, sušené švestky a rozinky. Ke ztrátám draslíku přispívá louhování ve vodě, vaření ve větším množství vody a její následné vylití. Kompotovaná a sterilovaná zelenina nebo ovoce je v porovnání s čerstvou na draslík chudší.

Hořčík

Některá data poukazují i na možnou úlohu hořčíku při snižování krevního tlaku, výsledky však nejsou zcela jednoznačné. Mechanismus, kterým může hořčík snížit krevní tlak, je komplexnější. Hořčík může ovlivňovat krevní tlak díky svému vlivu na cévní tonus prostřednictvím řady biochemických reakcí, kterých se účastní. Ty ovlivňují nejen kontrakce a dilatace cév, ale také apoptózu buněk, zánětlivé pochody a další.

Nízký příjem hořčíku může vést k nedostatku prostaglandinu E1, a tím pádem i k vazokonstrikci a vzestupu krevního tlaku.

Vápník

Vápník ze stravy je dalším z adeptů, který se může protektivně uplatnit v léčbě hypertenze.

Závěr

Hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Může způsobit cévní mozkovou příhodu nebo srdeční selhání, urychlit proces aterosklerózy či být příčinou očních a renálních postižení. Je proto důležité znát své hodnoty krevního tlaku a v případě jeho vyšších hodnot neotálet s léčbou. Hypertenze by neměla zůstat nepovšimnuta, ale měla by být brána jako výstražné znamení, že je na čase změnit svůj život.

Literatura

1. Widimský, J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 12, Suplementum: 1–25, 2022. (online: https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2023/01/Widimsky_-guidelines-CSH-2022.pdf)
2. Dolejšová, M., Filipovský, J. Arteriální hypertenze. Med Praxi 4, 6: 253–255, 2007.
3. Adrogué, H. J., Madias, N. E. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. Semin Nephrol 34, 3: 257–272, 2014.
4. Boháčová, V., Starnovská, T. Praktický komentář k doporučením diety pro prevenci KV onemocnění. Hypertenze a kardiovaskulární prevence (online: https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2022/10/Bohacova_prakticky_komentar-2022.pdf)
5. Lin, P. H., Aickin, M., Champagne, C. et al.; Dash-Sodium Collaborative Research Group. Food group sources of nutrients in the dietary patterns of the DASH-Sodium trial. J Am Diet Assoc 103, 4: 488–496.
6. Houston, M. C., Harper, K. J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 10, Supl 2: 3–11, 2008.
7. Souvislost mezi hypomagnezemií a těhotenskou hypertenzí potvrzena. Pro Lékaře, 2017. (online: <https://www.prolekare.cz/tema/metabolismus/detail/souvislost-mezi-hypomagnezemií-a-tehotenskou-hypertenzi-potvrzena-8009>)

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

Jan Navrátil

(26. 1. 1909 – 17. 6. 1992)

Kapitoly z historie

Český lékař prof. MUDr. Jan Navrátil, DrSc. je považován za jednoho ze zakladatelů kardiologie v Československu.

Narodil se v rakouském městě Spielbergu (dnešním Melku) v rodině českého finančního úředníka. Tři roky navštěvoval Komenského školu ve Vídni, ale reálné gymnázium již absolvoval v Československu, v Brně. Po úspěšné maturitě se zapsal ke studiu medicíny na Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně, kde promoval v roce 1934. Svou chirurgickou dráhu začal na 1. chirurgické klinice Zemské nemocnice v Brně u známého profesora **Julia Petřivalského** (1873–1945). Po habilitaci na docenta byl v roce 1946 profesorem **Josefem Podlahou** (1893–1975) pověřen vedením neurochirurgického oddělení, které brzy přivedl na vysokou odbornou úroveň.

V roce 1952 byl Jan Navrátil jmenován přednostou 2. chirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Brně. Hned po nástupu na kliniku se se svými spolupracovníky začal připravovat na zahájení srdečních operací. Cílevědomá a systematická odborná práce mu umožnila již v roce 1953 zahájit srdeční operace dospělých a ve spolupráci s 1. dětskou klinikou také operace dětí. V experimentech se připravovalo rozšíření operačních možností v hypotermii pod přímou kontrolou zraku na zastaveném srdci.

Na internetové stránce „Kardiologie.cz“ se uvádí, že první operaci srdce provedl Jan Navrátil v roce 1953. Na bijícím srdci (tzv. „zavřenou cestou“) rozrušil srůsty na mitrální chlopni. Tehdy nebylo možné provést zákrok jinak, neboť ještě neexistoval mimotělní oběh.

Po dvou letech příprav mohl tak dne 23. května 1956 jako první v tehdejší Československé republice uzavřít defekt mezišifové přepážky u 35leté pacientky v celkovém podchlazení pod přímou kontrolou zraku. Srdeční zástava trvala 6,5 minuty a teplota operované pacientky poklesla na 26,5 stupně Celsia. V tomto roce byl také docent Navrátil jmenován řádným profesorem patologie a terapie chorob chirurgických.

Do konce roku 1957 pak profesor Navrátil provedl kolem 300 takových operací. Hlavním nedostatkem této operační techniky bylo, že zástava srdce jen na 6–8 minut nestačila na nápravu složitějších vad. Profesor Navrátil věděl, že americký chirurg **John H. Gibbon** (1903–1973) ve Philadelphii použil dne 8. května 1953 při operaci defektu mezišifové přepážky u 18leté pacientky přístroj pro mimotělní srdeční oběh. Byla to první operace srdeční vady s použitím takového přístroje ve světě.

M. Bednařík ve svém článku o profesoru Janu Navrátilovi zveřejněném na internetové stránce Centra kardiologického a transplantačního centra v Brně uvádí, že profesor Navrátil věděl, že získat takový přístroj by bylo beznadějné, ale také si



uvědomil, že další rozvoj srdeční chirurgie v Brně je bez stejného nebo podobného přístroje nemyslitelný. Proto zadal skupině spolupracovníků v experimentu pod vedením **MUDr. Miloše Vašulína** za úkol konstrukci přístroje pro mimotělní oběh. Pracovní podmínky a technické vybavení, které měli, se nedaly srovnávat s možnostmi a vybavením již zmíněného profesora Gibbona v USA v roce 1953.

Při znalosti podmínek, za kterých skupina pracovala, musíme ještě dnes vysoce ocenit obětavost, vysokou cílevědomost a odbornost všech členů výzkumné skupiny, která umožnila dne 5. února 1958 profesoru Janu Navrátilovi uzavřít srdeční přepážku u sedmileté pacientky, pod přímou kontrolou zraku na zastaveném srdci s vlastním přístrojem pro mimotělní oběh. Byla to první operace s takovým přístrojem v Československu. Radikální operace tzv. Fallotovy tetralogie v mimotělním oběhu byla první nejen u nás, ale v celé střední Evropě. Rovněž zahájení implantací mechanických chlopní v roce 1963 bylo dalším odborným prvenstvím chirurgií srdečních vad v republice. Značný důraz kladl profesor Navrátil na vědeckou práci v kardiologii.

Jméno profesora Jana Navrátila a úspěchy v chirurgické léčbě srdečních vad na 2. chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Brně se brzy rozšířilo i za hranice. Nebylo proto divné, když vídeňská univerzita, která hledala v roce 1966 přednostu pro 2. chirurgickou kliniku nabídla toto místo také profesoru Navrátilovi. Z konkurzního řízení vyšel vítězně a tak v říjnu 1967 odešel do Vídně, stal se členem vídeňské univerzity a přednostou zdejší 2. chirurgické kliniky. Téměř 3 000 srdečních operací, zkušené odborníky, fungující experiment a chirurgickou kliniku, která se stala uznávaným pracovištěm doma i v zahraničí, to bylo dědictví, které po sobě zanechal v Brně při svém odchodu do Vídně.

Ještě před nástupem profesora Navrátila na 2. chirurgickou kliniku ve Vídni se srdeční operace prováděly také v Grazu, Innsbrucku a ve Vídni. Nebylo jich však mnoho, protože vědecky vzdělaných lékařů v srdeční chirurgii bylo málo. Za krátkou dobu po jeho převzetí kliniky se začaly pravidelně operovat vrozené vady, chlopenní vady a od začátku 70. let 20. století také ischemická choroba srdeční. Při projednávání svého nástupu do Vídně prosadil zvýšení kliniky o jedno poschodí, do kterého instaloval výzkumné pracoviště. Sestavil pracovní skupinu, jejímž úkolem bylo zabývat se mechanickou podporou srdečního oběhu.

Již zmíněný **M. Bednařík** ve svém článku připomíná, že za dva roky po nástupu profesora Navrátila na kliniku v roce 1969 ve Vídni použili jako první v Evropě – a možná i ve světě – tzv. balónkovou kontrapulzaci u člověka na podporu selhávajícího srdce. Výzkum na zvířatech pokračoval. O velkou profesorovu popularitu se postaralo tele jménem Esmeralda, kterému bylo úspěšně implantováno umělé srdce. V tisku o tom informovali pod titulkem „Chladné srdce – medicínská senzace z Vídně“.

V klinické praxi se zvyšoval nejen počet srdečních operací, ale také byli operováni nemocní s komplikovanými vadami. Tak v roce 1968 implantoval nemocnému dvě mechanické chlopně, krátce poté tři chlopně a v roce 1976 nahradil nemocnému poškozenou aortální chlopeň chlopni biologickou.

Profesor Jan Navrátil publikoval 200 původních prací, vydal tři monografie a dvě knihy o srdeční chirurgii. Rozsáhlé experimenty v chirurgii srdce a velkých cév, realizované s týmem spolupracovníků, byly publikovány pouze v dílčích sděleních. V roce 1966 se uskutečnil přímý televizní přenos operace vrozené srdeční vady v mimotělním oběhu pod názvem „Zpověď u sv. Anny“. Realizoval se právě z operačního sálu 2. chirurgické kliniky ve Vídni.

V roce 1967 byl dokončen vynikající výukový dokumentární film „*Implantace aortální a mitrální chlopně*“. Film natočilo Filmové studio Zlín a promítal se také v zahraničí na Festivalu zdravotnických filmů (bohužel ani jedna jeho kopie se nezachovala). Štáby dokumentaristů byly častými hosty na operač-

ním sále vídeňské kliniky, když profesor Navrátil operoval. Vzniklo rovněž několik audiovizuálních záznamů, na kterých jsou zaznamenány profesorské názory na současné problémy v srdeční chirurgii a možné směry dalšího vývoje.

Profesor Navrátil původně na emigraci nepomýšlel a hodlal se z Vídně do Brna vrátit. Ale když normalizace v 70. letech 20. století přerušila možnosti spolupráce vídeňské a brněnské univerzity, rozhodl se emigrovat a zůstat ve Vídni. Byl členem několika zahraničních vědeckých společností a za svou činnost klinickou, experimentální, pedagogickou, publikační a organizační získal řadu ocenění a poct. Ve Vídni mu byla udělena Velká zlatá čestná cena za zásluhy o Rakouskou republiku a Čestný prsten města Vídně. Od roku 1976 byl řádným členem Rakouské akademie věd, a až do konce svého života ředitelem Institutu Ludwiga Boltzmannova pro kardiologický výzkum. Před odchodem do penze v roce 1980 byl jmenován emeritním profesorem vídeňské univerzity.

Řada vyznamenání na něj čekala také v Československu (do roku 1968 a pak až po roce 1989). Byl vyznamenán Československou cenou míru, v roce 1962 státním vyznamenáním „Řád práce“ a Zlatou medailí Jana Evangelisty Purkyně. Masarykova univerzita v Brně mu za zásluhy o rozvoj chirurgie udělila čestný doktorát a město Brno pak čestné občanství. Rozhodně patří mezi ty české vědce, kteří měli evropské renomé a byli uznáváni ve světě.

Mgr. Josef Švejnoha



Přespávačka u slečny Broukové

Posílat nakladateli knížku, je jako nosit sovy do Athén. Přesto to moje dávná kamarádka Sabrina Karasová udělala. Ona totiž kdysi v Sudetech šlápla na kulatý kanál a to nosí štěstí. A tak má to šťastné prokletí, že umí psát jako nikdo. Ze svých povídek nemilosrdně vyvraždí každé nadbytečné slovo a jazyk je pro ni hračka, se kterou si dělá co chce.



Triton (www.tridistri.cz) 2022



Překvapil mne kolega Stanislav Juhaňák, jinak vydavatel a šéf nakladatelství Triton, který knize poskytl nejen své vydavatelství, ale i vlastní ilustrace. Kočka na obálce se mi líbila moc.

Přespávačka u slečny Broukové je plná snů. V prvním textu (povídka to vskutku není) vás autorka opatrně potopí do své imaginace a pak si s vámi hraje – chvíli jen tak nevinně vodí krajinou barvitých představ, aby vás poté bez varování vymáchala v hlubokých vodách podvědomí a jeho symbolů.

Až se na konci nevelké knihy plné snových vyprávění vynoříte, váš svět už nebude nikdy stejný, jako byl předtím.

Karel Brouk