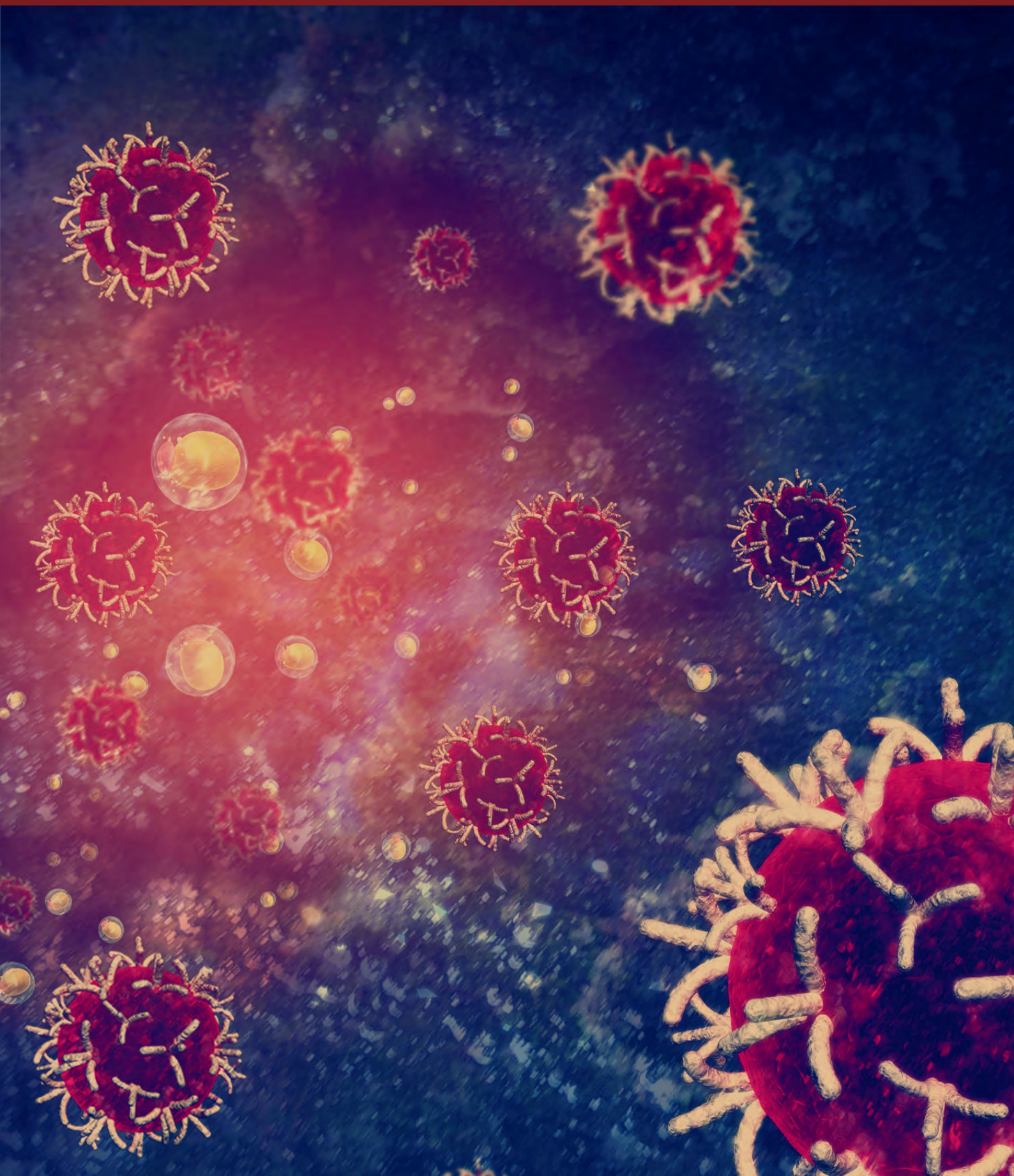




KAZUISTIKY
v angiologii

3-4 | **20**
24

ROČNÍK 11





časopis pro angiologii, kardiologii,
interní a praktické lékaře

Ročník 11.
Číslo 3-4/2024

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

Nová média:
Klára Víznerová
e-mail: viznerova@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 Pithová, 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

Editorial

Karel Vízner

Vítek a čtyři terajouly 1

Kazuistika / Case study

Petra Němčíková, Vladimír Musil

**Perfuzní scintigrafie myokardu (SPECT) – základy
v klinické praxi**

**Myocardial perfusion scintigraphy (SPECT) – basics
in clinical practice** 6

Anotace / Annotation

Petr Dulíček

Základy hematologické diagnostiky 12

Kazuistika / Case study

Gabriela Štěrbáková, Richard Šulc, Petr Duras

**Pagetův–Schroetterův syndrom – dva případy u mladých
sportovců**

Paget-Schroetter Syndrome – two cases in young athletes ... 13

Přehledový článek / Review article

Rivaroxaban

**1. díl – rivaroxaban v léčbě a prevenci hluboké žilní
trombózy a plicní embolie**

Rivaroxaban

**Part 1 – rivaroxaban in the treatment and prevention
of deep vein thrombosis and pulmonary embolism** 17

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Účinnosti Cyclo 3 Fort v léčbě venózní insuficience

Přehled důkazů z klinických studií

**Effectiveness of Cyclo 3 Fort in the treatment of venous
insufficiency**

A review of evidence from clinical trials 24

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Otok dolních končetin a terapie MPFF

Nová metaanalýza klinických studií

Lower extremity oedema and MPFF therapy

New meta-analysis of clinical studies 27

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie ORION-8

Inklisiran potvrdil efektivitu a bezpečnost v dlouhodobé perspektivě

The ORION-8 study

Inclisiran's effectiveness and safety in long-term perspective confirmed 29

Anotace / Annotation

Vilém Rohn, Tomáš Grus et al.

Onemocnění hrudní aorty 31

Anotace / Annotation

Jakub Víšek, Vladimír Blaha, Jan Maňák, Zdeněk Zadák et al.

Komplexní přístup k léčbě abdominálních katastrof 31

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Lymfatický systém

Lymphatic system 32

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

Henry Norman Bethune (30. 3. 1890 – 12. 11. 1939) 35

Vítek a čtyři terajouly

Můj soused Vítek je milý kluk. Když mi posledně přivezli fůru dřeva na topení, přišel se zeptat, zda nepotřebuji pomoci, a opravdu mi pak se skládáním do sklepa pomohl. Učení ho nebavilo, a tak střídá nepříliš kvalifikované práce a protlouká se životem, jak to jde. Hloupý ale není. A rozhodně má takové to zdravé jádro, ví co je správné a co ne – jen občas udělá nějakou lumpárnu, občas něco pokazí nebo spadne do maléru.

Vítek netřídí odpad. Důsledkem je, že naši popelnici stačí vyvézt jednou za měsíc a jeho je přeplněná každý týden. Zkou-



šel jsem ho přesvědčit, převést na svou víru o tom, že je to zodpovědné a ohleduplné. Ale nedal se přesvědčit. On ten smysl nevidí. Uvedl mi celou řadu důvodů, proč je to podle něj zbytečná a hloupá činnost, která je jen mým alibi a polechtáním mého svědomí. Nepřesvědčili jsme jeden druhého o své pravdě. Ale donutil mne přemýšlet.

Kousek od nás zuří válka. Válka, ve které se vystřelí 15 000 až 60 000 granátů denně. Jeden dělostřelecký granát užije řádově 100 megajoulů energie k tomu, aby boural budovy, přeorával zem do hlubokých kráterů, ničil vojenskou techniku a zabíjel lidi. Podle některých odhadů jde o tok energie ve výši 4 terajouly denně. A to nepočítám kopání zákopů, projíždky v tancích, válečnou výrobu... Energie se dá využít různě, může vytápět můj dům, pohánět mé auto, nebo zabíjet jiné lidi. Nepřestanu třídít odpad, ale chápu, že ve Vítkových očích mohu působit směšně. A možná směšný jsem. Protože jakkoliv malá pomoc zastavit tuto válku by měla teravíckrát větší smysl než nosit obal od sušenek do kontejneru na plasty.

Včera mi přišel e-mailem další díl edukačního seriálu. Součástí byla kazuistika 78leté multimorbidní pacientky, která dostala chřipku. Pacientka ve vysokém věku, s fibrilací síní, hypotyreózou, obezitou, diabetem 2. typu, imobilitou, kognitivní dysfunkcí v důsledku degenerace některých oblastí mozku. Chřipka pro ni, zcela očekávatelně v tomto stavu, byla vážným problémem, a tak byla hospitalizována, dostalo se jí komplexní péče včetně oseltamiviru a remdesiviru a ventilační podpory. Ošetřující lékaři kritickou situaci zvládli a pacientka mohla být propuštěna do domova seniorů, kde o ni dlouhodobě pečují. Je to úspěch.

Dovoluji si ale zdvořile připomenout, že nedaleko od nás už zemřel nebo byl zmrzačen téměř milion ruských a ukrajinských mladých (i starších) zdravých lidí. Máme obrovský potenciál být úspěšní v záchraně statisíců lidských životů. Stačí ukončit válku.

Přeji Vám poklidné prožití letošních Vánočních svátků a hodně úspěchů v novém roce

Karel Vízner
šéfredaktor

PS: V rámci našeho sesterského časopisu Kazuistiky v diabetologii jsme připravili elektronickou encyklopedii léčby diabetu s názvem Pomocník diabetologa. Komplexně představuje dostupná antidiabetika včetně výsledků klinických studií a odkazů na kazuistiky v našich časopisech. Do budoucna bude tato encyklopedie rozšířena také o hypolipidemika a antiobezitika. Pokud Vás terapie diabetu zajímá, najdete ji na tomto odkazu:

<https://diabetologie.kazuistiky.cz/pomocnik-diabetologa/>

Snadněji pomocí tohoto QR kódu:



Perfuzní scintigrafie myokardu (SPECT) – základy v klinické praxi

Petra Němčíková¹, Vladimír Musil²

¹Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

²Středisko vědeckých informací, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Souhrn

Předkládaný článek pojednává o obecných základech jednoho z nejčastějších vyšetření v nukleární medicíně – perfuzní scintigrafii myokardu, která využívá zobrazovací metodu nazývanou jednofotonová emisní výpočetní tomografie. Cílem článku je seznámit klinické lékaře, kteří toto vyšetření indikují, zejména kardiology, internisty a praktické lékaře, se základy, principy, indikacemi a přínosy tohoto vyšetření pro klinickou praxi.

Summary

Myocardial perfusion scintigraphy (SPECT) – basics in clinical practice

The presented article discusses the general principles of one of the most common examinations in nuclear medicine – myocardial perfusion scintigraphy, which uses an imaging technique called single-photon emission computed tomography. The aim of this article is to inform clinicians who refer patients to this examination, especially cardiologists, internists and general practitioners, about the basics, principles, indications and benefits of this examination in clinical practice.

Klíčová slova

- perfuzní scintigrafie myokardu
- zátěžové metody
- SPECT

Keywords

- myocardial perfusion scintigraphy
- stress methods
- SPECT

Úvod

Perfuzní scintigrafie myokardu je metodou nukleární kardiologie a patří mezi neinvazivní vyšetřovací metody kardiovaskulárního systému s využitím radiofarmak. Toto vyšetření se provádí ambulantně na oddělení nukleární medicíny. Pro perfuzní scintigrafii myokardu se využívá zobrazovací metoda nazývaná jednofotonová emisní výpočetní tomografie neboli SPECT. K zobrazování se používají buď tradiční gamakamery s rotujícími detektory, nebo kamery jednoúčelové, které jsou určeny pouze pro zobrazování srdce. Touto metodou je možné sledovat distribuci radiofarmaka v myokardu ve třech rovinách a ve 3D zobrazení. SPECT se používá pro zobrazování myokardiální perfuze ve spojení se zátěžovým testem u pacientů s podezřením na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo u pacientů, kteří mají tuto chorobu v osobní anamnéze a případně u nichž již proběhl infarkt myokardu. Během jednoho vyšetření, kdy je pacientovi aplikován jeden druh radiofarmaka, je možné současně posoudit perfuzi i funkci levé komory. Zásadní a nutné je hned v úvodu zvolit vhodnou formu zátěžového testu. Vzhledem k narůstajícím komorbiditám a častým poruchám lokomoce se zvyšuje i počet pacientů neschopných adekvátní fyzické zátěže, u kterých musí být provedena zátěž farmakologická, a to nejčastěji pomocí látek s přímým vazodilatačním účinkem. Po provedeném vyšetření je nutné vizuálně posoudit dané nálezy perfuze, kdy lze zhodnotit, jestli

má myokard levé komory srdeční normální perfuzi, či jestli je přítomen reverzibilní defekt, který odpovídá ischemii, a/nebo se jedná o fixní defekt, který obvykle svědčí pro jizvu po proběhlém infarktu myokardu v minulosti. Při zjištění abnormální perfuze je dále nutné stanovení její kvantifikace na polárních mapách a stanovení dalšího postupu. Dle doporučených postupů Evropské i České kardiologické společnosti by měla být revaskularizace v určitých případech prováděna pouze při průkazu více než 10 % ischemického myokardu (např. pokud má pacient postiženo jen jedno koronární povodí a nejedná se přitom o proximální úsek ramus interventricularis anterior (RIA)). Dalšími důležitými kvantitativními funkčními parametry při komplexním hodnocení SPECT myokardiální perfuze jsou informace o regionální kinetice, objemech a ejekční frakci (EF) levé komory. Pokud je přítomno významné postižení koronárních tepen, pak dochází při zátěži k postischemickému omráčení myokardu, které ovlivňuje ejekční frakci a regionální kinetiku levé komory. Toto postischemické omráčení je vždy prognosticky nepříznivým ukazatelem.

Nejčastější indikace k vyšetření zátěžovou perfuzní scintografií myokardu (SPECT):

- detekce, lokalizace, rozsah a závažnost myokardiální ischemie,
- posouzení závažnosti stenózy, zjištěné při koronarografii, a stratifikace rizika,

- zjištění viability myokardu u pacientů s dysfunkcí levé komory při plánování revaskularizace, kdy lze provést případně jen klidové vyšetření,
- zhodnocení efektu revaskularizace u pacientů s rekurencí symptomů nebo s pozitivním či nediagnostickým zátěžovým vyšetřením.

U zátěžových vyšetření se u pacientů preferuje fyzická zátěž, nejčastěji bicyklovou ergometrií. Pokud nejsou pacienti z různých důvodů, jako je např. omezení pohybového aparátu, či fyzická de kondice, schopni podstoupit vyšetření s fyzickou zátěží nebo pokud je přítomen kompletní blok levého Tawarova raménka (LBBB), pak je indikována farmakologická zátěž. Velkou skupinu pacientů, kteří jsou vyšetřováni pomocí SPECT, tvoří pacienti s nediagnostickým závěrem na zátěžové elektrokardiografii (nižší tolerance zátěže, fyzická nevykonnost, poruchy lokomoce apod.). Další typickou skupinou odesílanou k vyšetření SPECT jsou ženy, u kterých se často objevují falešně pozitivní změny na EKG při zátěži. V tomto případě je pak dáván velký důraz na provedení zátěžové perfuzní scintigrafie. Dále je nutné zmínit, že z vyšetření SPECT mohou profitovat diabetici, u nichž může nastat nemá ischemie z důvodu diabetické neuropatie. Zátěžové vyšetření nabývá na významu i u asymptomatických diabetiků, pokud jsou u nich přítomny dva nebo tři rizikové faktory ICHS.

Díky provádění gated SPECT myokardu (hradlovaná studie, kdy současně při snímání gamakamerou probíhá synchronizace s EKG) lze získat informace, zda je přítomna porucha perfuze myokardu, jak je závažná a také jestli je přítomno postischemické omráčení levé komory. Pacienti s normální pozátěžovou perfuzí a funkcí levé komory mají velmi dobrou prognózu, riziko náhlé srdeční smrti a infarktu myokardu je nízké (méně než 1 % ročně), a to i při nálezů koronarograficky významných stenóz. Pokud se rozhoduje o revaskularizaci u pacientů se stabilní anginou pectoris, záleží na počtu postižených koronárních plovodů a lokalizaci stenóz. V případě, že je postiženo jen jedno koronární plovodí a nejedná se přitom o proximální úsek ramus interventricularis anterior, měla by být revaskularizace prováděna jen při průkazu více než 10 % ischemického myokardu. Další významnou indikací zátěžového SPECT myokardiální perfuze je detekce restenózy po perkutánní koronární intervenci (PCI), příp. okluze štěpů u pacientů po bypassové operaci koronárních tepen (CABG) a dále je tato metoda používána při posuzování prognózy u pacientů po výše uvedených revaskularizačních výkonech. Klinický prospěch z neinvazivního zobrazovacího vyšetření mohou mít rovněž pacienti více než pět let po CABG (zvláště mají-li venózní štěpy), nebo pacienti, u kterých byla provedena pouze inkompletní revaskularizace s intervencí jen na nejmýznamnějších stenózách a ostatní stenózy byly ponechány bez dilatace.

TAWARA SUNAO (1873–1952) – japonský patolog. Tawara se narodil v Aki a studoval na Císařské univerzitě v Tokiu. V letech 1903–1906 studoval patologii v Marburgu u Luwiga Aschoffa. Po návratu do Japonska pracoval na univerzitě Kyushu ve Fukuocce, zde získal v roce 1908 profesuru. Ve svých pracích se zabýval především studiem stavby srdce. Jeho jméno nese Tawarovo raménko, součást převodního srdečního systému, které zajišťuje vznik a převod vzruchu po srdečních oddělech. (zdroj informací: archiv redakce)

Viabilita myokardu

Při zjišťování viability (životaschopnosti) myokardu je SPECT velmi přínosným vyšetřením. Pro upřesnění, viabilní myokard není mrtvý, ale je omráčený nebo hibernující a lze předpokládat obnovu jeho kontraktility. Po proběhlém infarktu myokardu se SPECT nejčastěji využívá právě za účelem zjištění viability. Jestliže je po provedené revaskularizaci většina dysfunkčního myokardu viabilní, lze předpokládat, že funkce srdce se zlepší. Pokud tomu tak není, je pravděpodobnost zlepšení funkce minimální. Rizikovou skupinu představují pacienti s hibernovaným myokardem (afunkční, ale viabilní), u kterých se mohou častěji vyskytovat maligní arytmie, a proto by měli být tito pacienti revaskularizováni. Největší klinický přínos má detekce viability u pacientů se závažnou dysfunkcí levé komory. Obecně čím nižší je ejekční frakce (obvykle pod 40 %), tím více nabývá na významu viabilita myokardu. Dále může být prospěšné zkoumat viabilitu u pacientů po infarktu myokardu se závažnou regionální poruchou kinetiky – zda má význam provádět intervenci na infarktové tepně. Důležitá je nejen viabilita, ale také rozsah a závažnost ischemie v jednotlivých koronárních plovodích. A právě zátěžové SPECT vyšetření dokáže poskytnout odpověď na obě otázky. Reverzibilní porucha perfuze pak zpravidla odpovídá ischemickému, ale viabilnímu myokardu (pokud není na klidovém zobrazení v dysfunkčních segmentech příliš nízká akumulace radiofarmaka). Pokud se vyšetření týká pouze viability a pacient není schopen zátěže nebo by její provedení bylo příliš rizikové, lze provést jen klidové SPECT vyšetření. Dysfunkční segmenty s akumulací méně než 50 % maximální aktivity perfuzního radiofarmaka jsou obvykle považovány za jizvu po infarktu myokardu, zatímco uptake radiofarmaka větší než 50 % maxima svědčí pro viabilní myokard. Velikost jizvy po infarktu myokardu lze kvantifikovat (podíl pixelů levé komory s nízkou akumulací 50 % maxima) a je jedním z nejdůležitějších prediktorů reverzní remodelace levé komory, protože úspěch revaskularizace nelze předpokládat u příliš rozsáhlé jizvy.

Princip zátěžového vyšetření a zátěžové techniky

Při zátěžovém perfuzním vyšetření myokardu se nejčastěji využívá dynamická zátěž, a to v podobě bicyklové ergometrie. Během zátěže dojde k nepřímé vazodilataci z důvodu zvýšené spotřeby kyslíku v myokardu (krevní průtok koronárním řečištěm se zvýší asi dvakrát).

V průběhu celého zátěžového testu je pacient monitorován na EKG, sleduje se krevní tlak a tepová frekvence. Snímání 12svodovým EKG probíhá před zahájením, v průběhu zátěže a také po jejím skončení z důvodu včasného zjištění změn svědčících pro akutní ischemii nebo arytmie. Zátěžové testy mají za úkol pomocí fyzické nebo farmakologické zátěže navodit rozdílnost perfuze myokardu. Porucha perfuze nastupuje v ischemické kaskádě nejdříve, a proto je scintigrafie myokardiální perfuze citlivější než ostatní neinvazivní metody. Na rozdíl od koronarografie, která zobrazuje anatomické detaily koronár-

ního řečiště a posoudí stupeň stenózy, SPECT zobrazuje relativní distribuci krevního průtoku v myokardu levé komory srdeční a poskytuje informaci o funkčním dopadu stenózy koronární tepny na dodávku krve do srdeční tkáně za klidových podmínek a na vrcholu zátěže. Podává nám tedy informace o hemodynamické významnosti stenózy, kdy je možné neinvazivním způsobem odhalit snížení rezervy koronárního průtoku. Za klidových podmínek je distribuce radiofarmaka v levé komoře obvykle homogenní, pouze v některých případech, kdy se jedná o kritickou stenózu, může být již při klidovém vyšetření patrná porucha perfuze myokardu. Často však i při kompletním uzávěru tepny je možné sledovat homogenní perfuzi myokardu způsobenou vývojem kolaterálního řečiště. Během zátěže dochází ke zvýšeným nárokům myokardu na kyslík a tím k autoregulačně podmíněné vazodilataci koronárního řečiště. U hemodynamicky významné stenózy však již není další zvýšení koronárního průtoku možné a při zátěžovém vyšetření dochází k zobrazení perfuzní abnormality v povodí příslušné stenózované tepny.

Důležitým předpokladem správně provedeného vyšetření je především volba vhodné formy zátěže, dále dosažení dostatečné úrovně zátěže a délky jejího trvání. Při zobrazování myokardiální perfuze se používá různých typů zátěže ke zjištění rezervy koronárního průtoku. Aby nedocházelo především k podhodnocení testu a vzniku falešně negativních výsledků, musí být zátěž adekvátní a správně načasovaná. Při nedosažení dostatečné úrovně zátěže z jakýchkoliv důvodů (nevykonnost pacienta, předčasné vyčerpání atd.) nemusí docházet k zobrazení poruchy perfuze myokardu i při přítomnosti významnější stenózy koronární tepny a výsledek neposkytuje validní informaci o perfuzních poměrech, rezervě koronárního průtoku, a především funkčním dopadu stenózy na perfuzní poměry v myokardu během zátěže. V posledních letech stoupá počet pacientů neschopných adekvátní fyzické zátěže, a proto u nich musí být provedena zátěž farmakologická. Fyzická zátěž je pro organismus nejpřirozenější formou zátěže s menším rizikem vzniku nežádoucích účinků a případně jejich následným rychlým odezněním. Pokud je to možné, je preferována fyzickou zátěž před zátěží farmakologickou.

Fyzická dynamická zátěž

Nejčastěji prováděnou dynamickou zátěží v České republice při SPECT zobrazování myokardu je bicyklová ergometrie. Během celé zátěže je prováděna monitorace vitálních funkcí, jako je EKG, krevní tlak (TK) a tepové frekvence (TF). U pacientů s podezřením na ICHS by měly být 24 až 48 hodin před vyšetřením vysazeny betablokátory (pokud toto není kontraindikováno). Dále je 24 hodin před vyšetřením třeba vysadit nitráty a blokátory vápníkových kanálů. Pokud u pacientů není možné ze zdravotních důvodů betablokátory vysadit, je možnost provést zátěž i při plné medikaci. Při zátěžovém vyšetření jsou používány různé typy vyšetřovacích protokolů s rozdílně vystupňovanou zátěží. Na našem pracovišti (Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, dále ONM ČB) je preferována bicyklová ergometrie s iniciální zátěží 30 W s postupným zvyšováním zátěže každé dvě minuty o 20–30 W. Ra-

diofarmakum se aplikuje intravenózně na vrcholu zátěže. Pokud dojde k závažné klinické symptomatologii během zátěže – objeví se stenokardie, výrazná dušnost, závažné arytmie, deprese ST úseku ≥ 2 mm nebo elevace ST úseku na EKG, výrazná hypotenze apod., pak je radiofarmakum aplikováno ad hoc a zátěž je ihned ukončena. Nevyskytnou-li se žádné symptomy během vyšetření, pokračuje se v zátěži až do subjektivního maxima. Podání radiofarmaka je optimální při překročení 85 % maximální tepové frekvence. Maximální tepová frekvence je rovna 220 – věk. Po aplikaci radiofarmaka je dobré v zátěži ještě 1–1,5 minuty pokračovat. Test ukončený do 4 minut z jiných než srdečních příčin, např. pro slabost dolních končetin, se považuje za zcela nedostatečný a měla by být použita zátěž farmakologická, abychom předešli falešně negativním výsledkům při nedodržení potřebné zátěže a nedošlo tím k chybné interpretaci vyšetření.

Farmakologická zátěž

Pokud nejsou pacienti schopni adekvátní fyzické zátěže, nejčastěji z ortopedických příčin (stavy po TEP kyčelních či kolenních kloubů, stavy po amputaci nebo ischemická choroba dolních končetin, diabetická neuropatie, nevykonnost atd.), je metodou volby farmakologická zátěž látkami s přímým vazodilatačním účinkem (dipyridamol, adenosin, regadenoson). U pacientů s kompletním blokem levého Tawarova raménka (LBBB) může fyzická zátěž a analogicky i dobutamin vlivem poruchy kondukce vést k falešně pozitivnímu nálezu v oblasti komorového septa a tím i hybnosti v oblasti septa, a proto je u pacientů s LBBB vhodnější farmakologická zátěž dipyridamolem nebo adenosinem, kdy přímá vazodilatace obvykle nevede ke vzniku tohoto artefaktu.

V nukleární kardiologii je jednou z možností podání farmakologické zátěže dipyridamol. Po intravenózní aplikaci dipyridamolu (0,56 mg/kg hmotnosti během 4 minut) dochází vlivem inhibice adenosinové deaminázy k zabránění zpětného vychytávání endogenního adenosinu, který následně obsadí adenosinový receptor v arteriolách. Tím se průtok koronárním řečištěm zvýší přibližně čtyřnásobně. Radiofarmakum je aplikováno obvykle 1–2 min po skončení infuze dipyridamolu, kdy je účinek vazodilatace optimální, tento efekt trvá ještě několik dalších minut. Před farmakologickou zátěží vazodilataci jsou nutná dietní opatření, pacient musí na 12 hodin vynechat metylxantinové preparáty (např. káva s kofeinem, černý čaj s tejnem, aminofylinové preparáty, banány, čokoládu), jelikož tyto látky blokují adenosinový receptor. Po celou dobu zátěže jsou monitorovány vitální funkce – krevní tlak, tepová frekvence a EKG. Mezi kontraindikace dipyridamolu a adenosinu patří hypotenze, aktivní asthma bronchiale a některé arytmie (např. sick sinus syndrom). Při výskytu vedlejších či nežádoucích účinků z vazodilatace (často se objevuje bolest hlavy, nauzea, flush, hypotenze apod., méně často stenokardie) je možné využít toho, že díky podobnosti molekul kompetitivních agonistů adenosinového receptoru lze vyblokovat účinek dipyridamolu intravenózně aplikovaným aminofylinem v dávce 100–300 mg, a to nejlépe frakcionovaně, protože jeho plazmatický poločas je kratší než u dipyridamolu. Částečná eliminace těchto nežá-

doucích účinků je možná také kombinací farmakologické zátěže se současnou submaximální fyzickou zátěží. Adenosin obdobně jako dipyridamol nepůsobí pouze na A_{2A} receptory přítomné v koronárních cévách, které dilatuje, ale i na ostatní adenosinové receptory – A_1 pro atrioventrikulární uzel, A_{2B} v periferních cévách a A_3 v bronších.

Nověji vyvinutý selektivní A_{2A} adenosin regadenoson se aplikuje snadněji než neselektivní adenosin nebo dipyridamol. Podává se jako jednorázová injekce v jednotné koncentraci 0,4 mg v 5 ml, kterou není třeba upravovat podle hmotnosti pacienta. Regadenoson má relativně krátký plazmatický poločas 2,5 minuty a ovlivňuje především A_{2A} receptory, má i méně nežádoucích účinků. Regadenoson nelze podávat u pacientů s nestabilní anginou pectoris, arteriální hypotenzí, bradykardií pod 40 tepů/min nebo AV bloádou II. a III. stupně (pokud není implantován kardiostimulátor).

Dobutamin je beta agonista, který má pozitivně inotropní a chronotropní účinek, podobně jako fyzická zátěž způsobuje

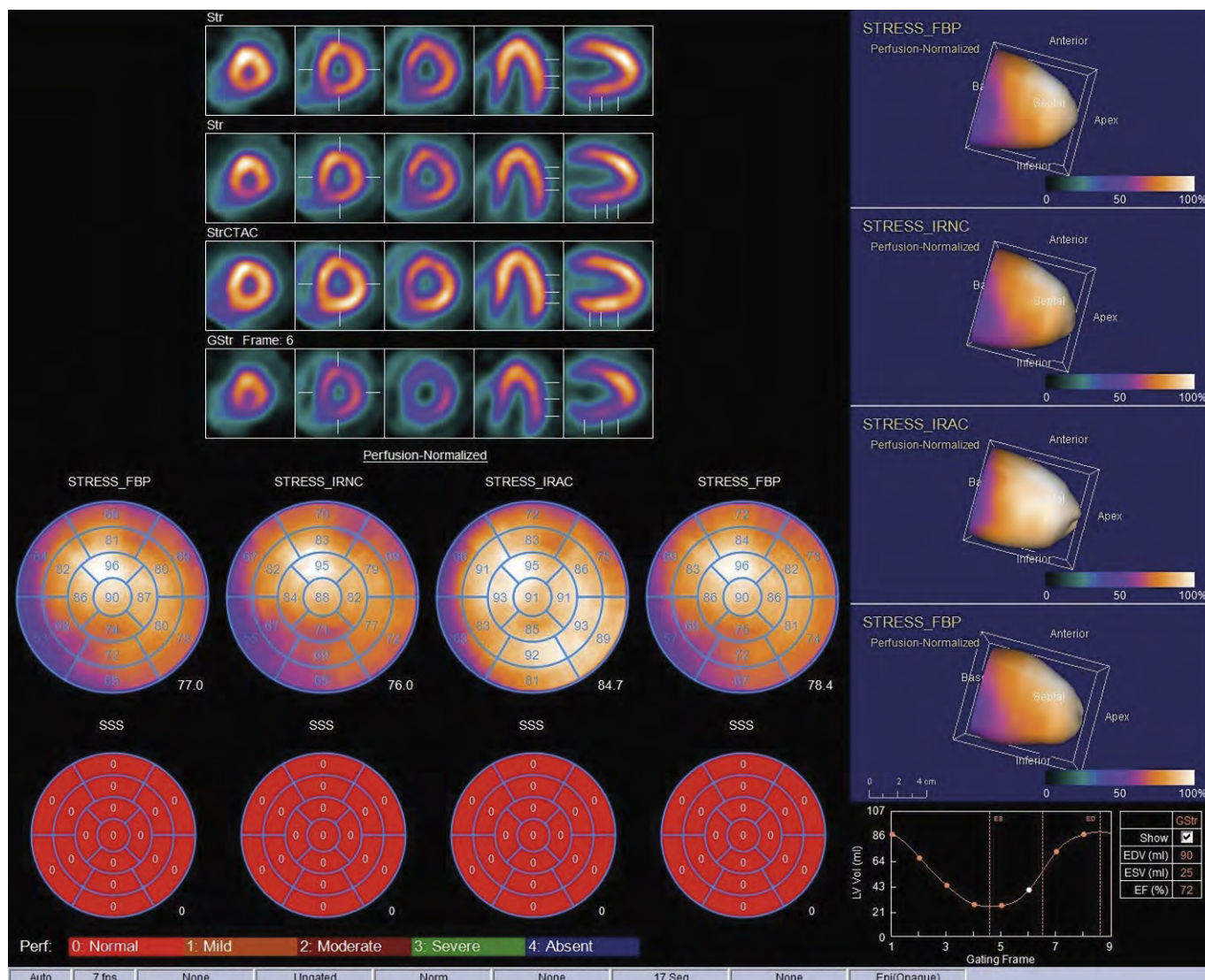
tachykardii, čímž zvyšuje spotřebu kyslíku v myokardu a tak dochází k nepřímé vazodilataci. Proto je nutné u pacientů na 48 hodin před vyšetřením vysadit betablokátory. Dobutamin se aplikuje infuzní pumpou, začíná se s nízkou koncentrací 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a každé 3 minuty je zvyšována až do 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Jako u každého zátěžového testu je nutné i zde monitorování TK, TF a EKG křivky. V případě nedostatečného nárůstu TF je možno aplikovat intravenózně atropin až do dávky 1 mg. Radiofarmakum se aplikuje 1–1,5 minuty před ukončením zátěže (obdobně jako při fyzické zátěži). Pro vyloučení nežádoucích účinků dobutaminu lze podat metoprolol.

Kontraindikace zátěžových testů:

- u fyzické zátěže je to akutní koronární syndrom, akutní plicní embolizace, vážná plicní hypertenze, akutní aortální disekce, symptomatická aortální stenóza, hypertrofická obstruktivní kardiomyopatie, nekontrolované či symptomatické arytmie,

Obr. 1: Tomografické řezy levou komorou ve třech na sebe kolmých rovinách + polární mapy

Obrázek ukazuje normální nález. (zdroj: ONM ČB)



akutní myokarditidy a perikarditidy, aktivní endokarditida, nedostatečně kompenzované srdeční selhání, dekompenzovaná arteriální hypertenze,

- pro kontraindikace farmakologické zátěže regadenosonem platí všechny kontraindikace uvedené u fyzické zátěže, navíc hypotenze (systolický TK pod 90 mmHg), těžká CHOPN, AV blok II. a III. stupně či sick sinus syndrom bez zajištění kardiostimulátorem, bradykardie pod 40 tepů/min.

Hodnocení perfuze

Z EKG gated SPECT získáváme jednotlivé řezy srdcem ve třech rovinách a 3D rekonstrukci.

Hodnocení vyšetření se obvykle provádí kvalitativně a kvantitativně. Kvalitativní hodnocení probíhá vizuálním posouzením jednotlivých řezů a kvantitativní hodnocení pomocí využití tzv. polárních map.

Při vizuálním hodnocení perfuze je posuzována regionální distribuce radiofarmaka na standardně orientovaných tomografických řezech levou komorou ve třech na sebe kolmých rovinách. Používají se různé barevné škály, kdy každý pixel v digitálním obraze je zobrazen barvou odpovídající počtu naměřených impulzů. Rozlišují se tyto základní typy nálezů na zátěžovém vyšetření perfuze myokardu:

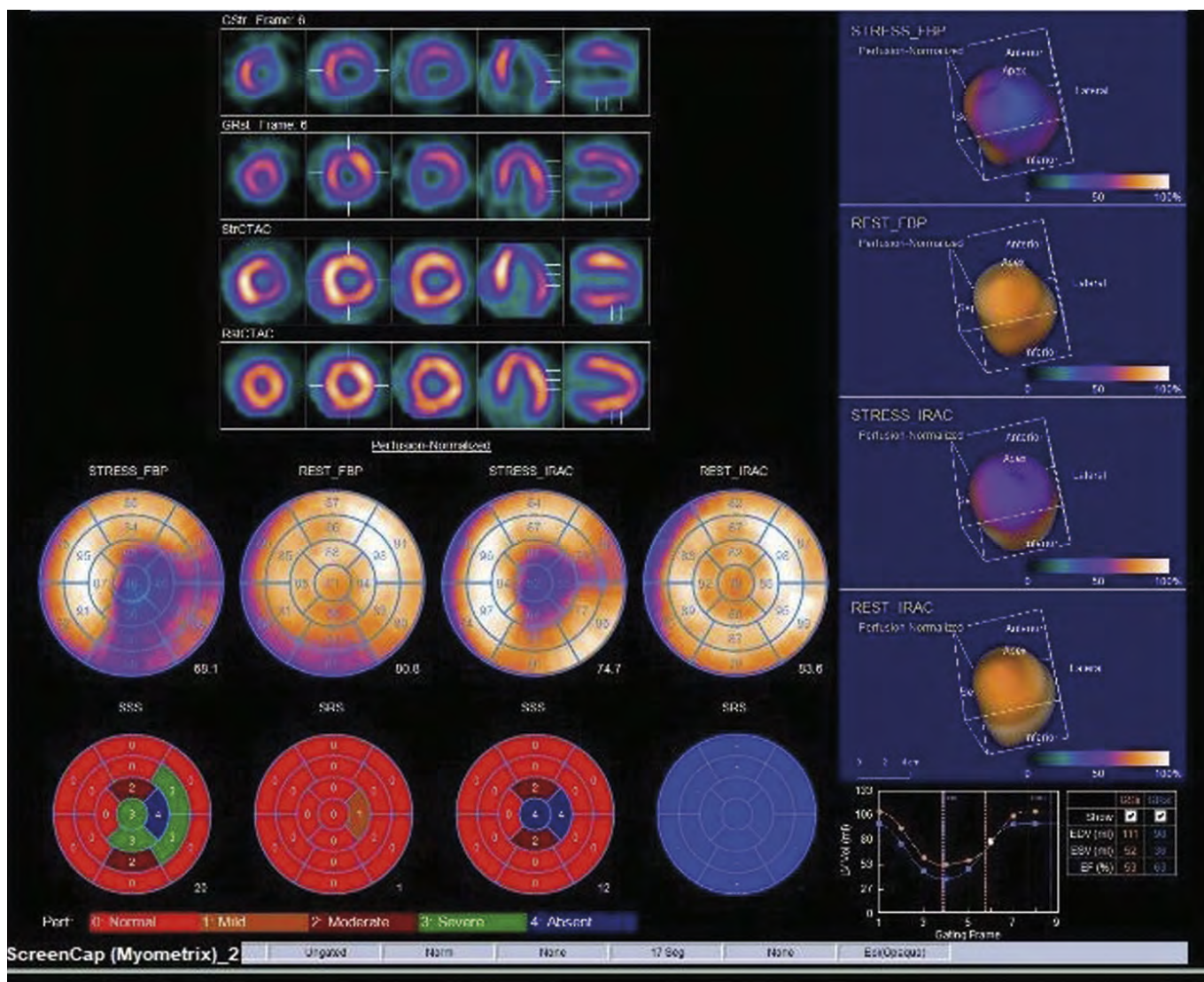
- normální perfuze (obr. 1),
- reverzibilní defekt odpovídající obvykle ischemii (obr. 2),
- fixní defekt, který obvykle svědčí pro jizvu po infarktu myokardu (obr. 3).

Běžná je pak např. kombinace fixního a reverzibilního defektu (jizva a ischemie).

Reverzibilní defekt perfuze znamená perfuzní defekt zobrazený při zátěži, ale který není přítomen za klidových podmínek. Naopak fixní, tzv. ireverzibilní defekt perfuze znamená, že se

Obr. 2: Tomografické řezy levou komorou ve třech na sebe kolmých rovinách + polární mapy

Obrázek ukazuje reverzibilní ischemii v oblasti hrotu LKS. Při námaze je defekt patrný, mizí při klidovém vyšetření. (zdroj: ONM ČB)



ve výsledku vyšetření zobrazuje perfuzní defekt nejen při zátěži, ale i v klidu, což svědčí pro jizvu infarktu myokardu. Při nízké akumulaci radiofarmaka pod 50 % se jedná o jizvu, při dostatečné akumulaci nad 50 % se jedná o viabilní myokard.

Při zjištění abnormální perfuze, je dále nutné stanovení její kvantifikace na polárních mapách a stanovení dalšího postupu. Kvantifikace rozsahu a závažnosti perfuzních defektů pomocí stanovení sumačního zátěžového skóre (SSS) přináší důležité informace při rozhodování o dalším terapeutickém postupu. U pacientů s normální perfuzí (SSS 0–3), resp. s mírně abnormální perfuzí (SSS 4–8), je riziko srdeční smrti nízké (<1 % ročně) a lze upřednostnit medikamentózní terapii. Naopak u pacientů se střední, resp. těžkou abnormalitou perfuze (SSS > 8) je preferována invazivní strategie. Dalšími důležitými kvantitativními funkčními parametry při komplexním hodnocení SPECT myokardiální perfuze jsou informace o regionální kinetice, objemech a ejekční frakci levé komory. Hodnocení perfuze tedy přináší klinikovi informaci, zda se jedná o ponáma-

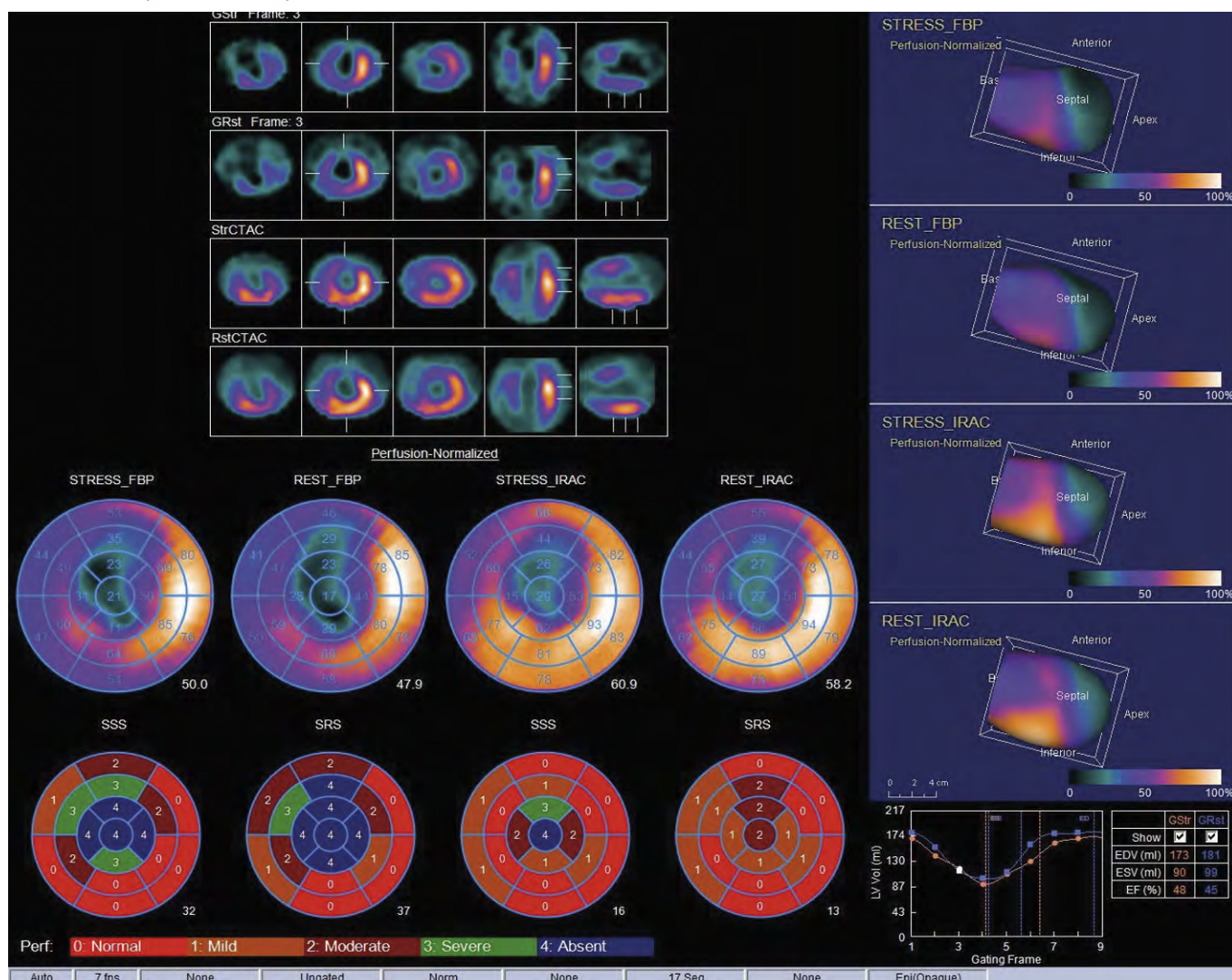
hovou ischemii (reverzibilní) s vyjádřeným procentuálním rozsahem postižení myokardu levé komory, či se jedná o ireverzibilní poruchu perfuze myokardu levé komory s přítomností jizvy či viabilního myokardu po proběhlém infarktu myokardu.

Závěr

Nukleární kardiologie je odvětví nukleární medicíny používající otevřené radioaktivní zářičky k určení diagnózy, prognózy a způsobu léčby kardiovaskulárních onemocnění. Ve světě, ale i u nás jsou onemocnění kardiovaskulárního systému stále příčinou vysoké mortality. Zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu patří k jednomu z nejčastějších vyšetření v nukleární medicíně. Velmi důležitá je spolupráce vedoucí k správné diagnóze mezi lékařem nukleární medicíny a kardiologem. Hlavním účelem perfuzní scintigrafie je podat informaci o kvalitě prokrvení myokardu levé komory a tím umožnit diagnostiku ischemické choroby srdeční. Toto vyšetření dokáže posoudit

Obr. 3: Tomografické řezy levou komorou ve třech na sebe kolmých rovinách + polární mapy

Obrázek ukazuje fixní defekt, který svědčí pro jizvu po IM v oblasti hrotu a přední stěny LKS. Zůstává defekt aktivity při námaze i v klidovém vyšetření. (zdroj: ONM ČB)



rezervu koronárního průtoku na rozdíl od invazivních koronarografií, které zobrazí stupeň zúžení koronární tepny. Perfuční scintigrafie posoudí vliv stenózy na dodávku krve do srdeční tkáně během klidového a zátěžového vyšetření.

Současně s rozvojem kardiologie došlo v posledních letech i k významnému pokroku v radionuklidovém zobrazování myokardu, zejména u SPECT vyšetření myokardiální perfuze. Standardem je v současnosti s EKG synchronizované gated SPECT vyšetření, umožňující posouzení perfuze i funkce levé komory, k dispozici jsou kardiologické programy umožňující srovnání pacientových dat s normálovou databází, kvantifikaci rozsahu a závažnosti perfuzních defektů, automatické stanovení ejekční frakce levé komory atd. Významně se mění spektrum pacientů odesílaných na toto vyšetření. SPECT myokardu stále hraje důležitou roli v diagnostice ICHS, v současné době však stále více nabývá na významu posuzování prognózy u pacientů s velmi pravděpodobnou nebo již koronarograficky prokázanou ICHS. Nukleární kardiologie, stejně tak jako i jiné medicínské obory, se dále vyvíjí a přináší např. nové kardiologické SPECT kamery s CZT (Kadmium-Zinek-Tellur) technologií, které jsou důležitým přínosem při diagnostice pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Literatura

1. Hyafil, F., Gimelli, A., Slart, R. H. J. A. et al. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *European J Hybrid Imaging* 3, 1: 11, 2019.
2. Verberne, H. J., Acampa, W., Anagnostopoulos, C. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42, 12: 1929–1940, 2015.
3. Lang, O., Kamínek, M., Trojanová, H. Nukleární kardiologie. Praha: Galén, 2008.
4. Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31, 20: 2501–2555, 2010.
5. Kala, P., Němec, P., Želízko, M., Widimský, P. Revaskularizace myokardu. Perkutánní koronární intervence a aortokoronární bypass. *Cor et Vasa* 53, Suppl 1: 3–24, 2011.
6. Kamínek, M., Metelková, I., Budíková, M., Lang, O. Pokroky v zobrazování perfuze a funkce levé srdeční komory jednofotonovou emisní tomografií. *Cor et Vasa* 52, 9: 513–522, 2010.
7. Koranda, P. et al. Nukleární medicína. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014.
8. Kupka, K., Kubynyi, J., Šámal, M. et al. Nukleární medicína. 6. vyd. Praha: P3K, 2015.
9. Lang, O. Zátěžové testy v nukleární kardiologii. *Nukl Med* 1, 1: 4–6, 2012.

MUDR. PETRA NĚMČÍKOVÁ
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
E-mail: nemcikova.petra@nemcb.cz

anotace

Edgar Faber a kolektiv

Základy hematologické diagnostiky



Cílem autorů bylo poskytnout přehledné a jasné informace nezbytné ke stanovení diagnózy hematologických onemocnění a stavů. V obecných částech shrnují principy vyšetření krevního obrazu, instruují ke správné přípravě mikroskopických preparátů, shrnují základní poznatky o krevních buňkách a podávají přehled o hlavních vyšetřovacích metodách – cytogenomických, molekulárně biologických, průtokové cytometrii ad. Systematická část je věnována jak hematologickým onemocněním, tak hematologickým projevům řady dalších onemocnění. Hodnotné je zařazení typických výsledků krevních obrazů, diferenciálních počtů bílých krvinek, koagulačních a případně biochemických vyšetření, ilustrujících jednotlivé diagnózy.

Kniha účelně spojuje teorii a praxi, a tak není divu, že pro velký zájem vychází již v třetím vydání. První vydání získalo ocenění České hematologické společnosti, to nejnovější je rozšířeno o kapitoly o imunohematologickém vyšetření, průtokové cytometrii, cytogenetice a molekulární genetice a diagnostice potransfuzních reakcí.

Grada Publishing, 2024, 3. přepracované a doplněné vydání, 167 x 240 mm, 364 stran, 799 Kč,
ISBN 978-80-271-5042-8

V eshopu vydavatele (www.grada.cz) k dispozici za zvýhodněnou cenu a také jako e-kniha.

Pagetův–Schroetterův syndrom – dva případy u mladých sportovců

Gabriela Štěrbáková¹, Richard Šulc², Petr Duras³

I. interní klinika LF a FN Plzeň¹, Chirurgická klinika LF a FN Plzeň², Klinika zobrazovacích metod LF a FN Plzeň³

Souhrn

Hluboká žilní trombóza horní končetiny v oblasti axilární a/nebo podklíčkové žíly není častá, tvoří dle různých zdrojů 5–16 % všech hlubokých žilních trombóz. Nejčastěji je komplikací zavedeného žilního katetru nebo stimulační elektrody. Pokud vzniká spontánně, bývá její příčinou útlak nervové cévního svazku při jeho průběhu úzkými anatomickými prostory v místě prvního žebra, úponů skalenových svalů a v kostoklavikulárním prostoru. Často postihuje mladé a zdravé jedince, kteří končetinu přetěžují při fyzické aktivitě. Většinou jsou projevy a potíže pacienta jasné, diagnóza rychle stanovena a léčba antikoagulační a dekomprezní účinná. Ne vždy je ale klinický obraz zcela typický, což může znesnadnit stanovení správné diagnózy.¹ Presentujeme kazuistiky dvou mladých sportovců, které názorně demonstrují obě výše uvedené situace.

Summary

Paget-Schroetter Syndrome – two cases in young athletes

Upper extremity deep vein thrombosis in the area of the axillary and/or subclavian vein is uncommon. According to various sources, it accounts for 5–16% of all deep vein thromboses. The most common complication of an inserted venous catheter or stimulation electrode, if it arises spontaneously, is the compression of the neurovascular bundle during its course through narrow anatomical spaces in the area of the first rib, scalene muscle attachments and in the costoclavicular space. It often affects young and healthy individuals who overload the limb during physical activity. In most cases, the patient's symptoms and problems are clear, the diagnosis is established quickly, and the anticoagulant and decompression treatment is effective. However, the clinical picture is not always completely typical, which can make it difficult to establish the correct diagnosis. We present the case reports of two young athletes that vividly demonstrate both of the aforementioned situations.

Klíčová slova

- trombóza horní končetiny
- thoracic outlet syndrom
- lokální trombolýza
- chirurgická dekomprese

Keywords

- upper extremity thrombosis
- thoracic outlet syndrome
- local thrombolysis
- surgical decompression

Úvod

Jako Pagetův–Schroetterův syndrom je označována akutní námahová trombóza žil horní končetiny. Jedná se o žilní projev syndromu horní hrudní apertury. Jde o poměrně vzácné onemocnění, postihující mladé lidi, častěji muže. Přesný počet pacientů v ČR znám není. Na vzniku trombózy se podílí traumatizace žíly s poškozením endotelu při jejím průběhu užšími anatomickými prostory v oblasti kostoklavikulárního skloubení, typicky při abdukci a zevní rotaci končetiny.³ Následná aktivace koagulační kaskády pak vede ke vzniku trombózy. Ještě před rozvojem trombózy pacienti někdy udávají intermitentní otok horní končetiny (často ve vazbě na větší zátěž), který je projevem útlaku (označováno jako McCleery syndrom).

Při akutním rozvoji trombózy, která je provázena otokem a bolestivostí končetiny (většinou dominantní), lividitou kůže

a zvýrazněním povrchových žil v oblasti ramene a klíčku, nečiní většinou stanovení diagnózy problém a časná diagnóza také vede ke správné léčbě. Ze zobrazovacích metod v úvodu volíme duplexní sonografii, zlatým standardem v přesném určení roz-

PAGET JAMES (1814–1899) – anglický chirurg a patolog. Společně s Rudolfem Virchowem je považován za jednoho ze zakladatelů vědecké patologie. V mládí se věnoval botanice (vytvořil rozsáhlou sbírku flory Východního Norfolkku). Dal se na studium medicíny a později se specializoval na chirurgii v Londýně. Je po něm pojmenována Pagetova choroba kostí, bradavky (forma rakoviny prsu) a extramamární Pagetova choroba (postihuje větší apokrinní žlázy žen po menopauze). (zdroj informací: archiv redakce)

VON SCHRÖTTER LEOPOLD (1837–1908) – rakouský internista a laryngolog. Doktorát získal na univerzitě ve Vídni. V roce 1875 se stal profesorem laryngologie. Společně s Pagetem popsal Pagetovu–Schroetterovu chorobu (primární trombóza axilární nebo subklaviální žíly). (zdroj informací: archiv redakce)

sahu trombózy a posouzení anatomických poměrů je CT venografie, na kterou navazuje lokální trombolýza. Dosažení rychlé rekanalizace žil je nejúčinnější prevencí potrombotického syndromu. Při jasně prokázaném útlaku je následně indikace k chirurgické dekompresi (nejčastěji resekce 1. žebra), i když názory na toto nejsou i s ohledem na malé počty pacientů jednoznačné. Někteří autoři doporučují po podání trombolýzy antikoagulační léčbu s cílenou rehabilitací a operační výkon až při případné retrombóze.

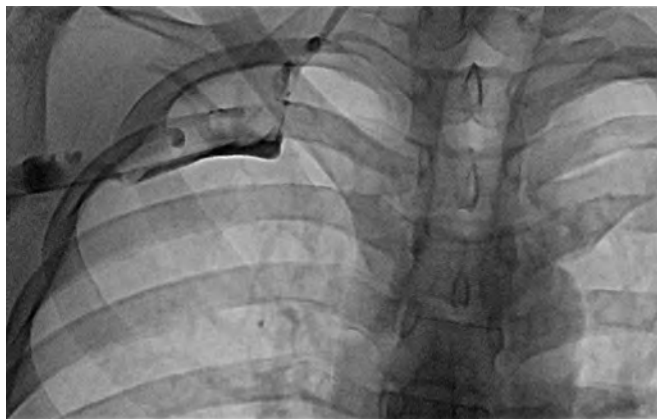
V případě netypických projevů trombózy horní končetiny nemusí lékař na tuto diagnózu vůbec pomyslet a stanovení může být problematické a pozdní, riziko rozvoje potrombotického syndromu je v takových případech vysoké.

Kazuistika 1

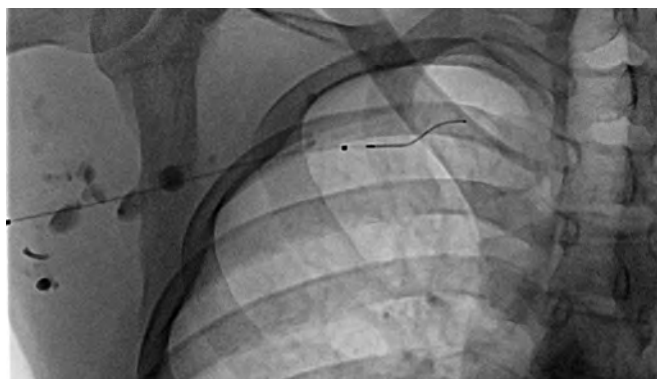
Mladý muž, r. 2000, hokejista, student FTVS. Přišel pro akutní otok dominantní končetiny, kterému předcházelo několikaměsíční období parestezií a intermitentního tlaku v axile pravé horní končetiny (PHK), před otokem končetiny excesivní námaha během soustředění. Sonograficky a následně na CT byla potvrzena trombóza podklíčkové žíly vpravo, patrná komprese žíly mezi 1. žebrem a klíční kostí.

Byla zahájena antikoagulace nízkomolekulárním heparinem a následně indikována lokální trombolýza (podána altepláza ve zvyklém dávkování). Při kontrolním nástřiku po 24 hodinách od aplikace trombolýzy popisován trvajícím uzávěrem centrální

Obr. 1: Uzávěr centrální partie v. subclavia l. dx.



Obr. 2: Zavedení vodiče do v. subclavia l. dx.



partie v. subclavia. Pacient byl indikován k radiointervenčnímu výkonu, kdy se uzávěrem nakonec podařilo proniknout. Byla provedena dilatace balony, poté obnoven tok uzavřeným úsekem, ale s významným recoilem (obr. 1–5). Pacient převeden na rivaroxaban (15 mg á 12 hodin po dobu 42 dnů a následně snížení dávky na 20 mg/den). S odstupem měsíce podstoupil pacient resekci 1. žebra transaxilárním přístupem (obr. 6). Operace i další vývoj bez komplikací, končetina bez otoku. Pacient i po dimisi bez obtíží, pokračuje ve studiu na FTVS i ve sportu. Antikoagulační léčba byla po třech měsících od operace ukončena.

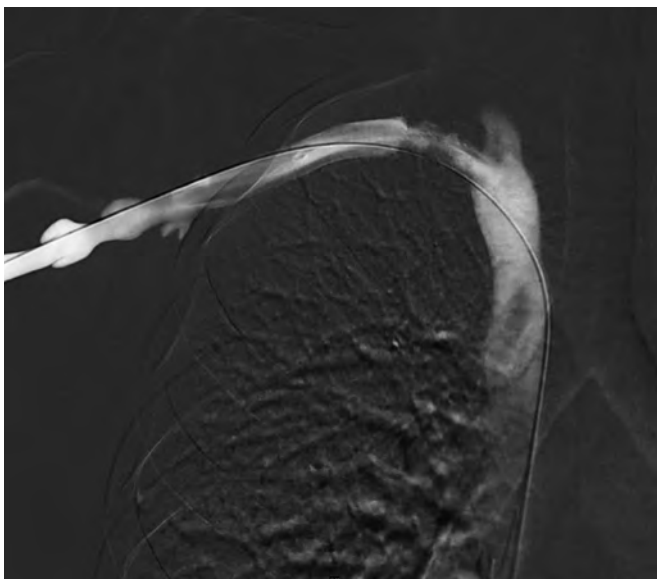
Obr. 3: Nafouknutí balonu při PTA v. subclavia l. dx. s přetrvávající stenózou



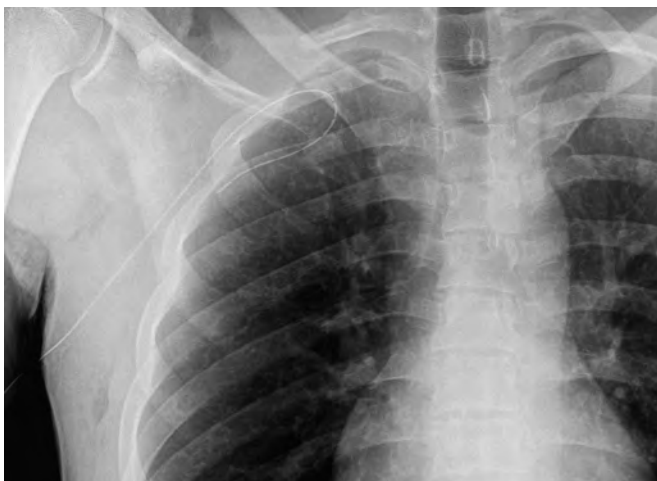
Obr. 4: Úplné nafouknutí balonu při PTA v. subclavia l. dx.



Obr. 5: Výsledný nástřik s reziduální stenózou (recoilem)



Obr. 6: Stav po resekcii 1. žebra vpravo



Kazuistika 2

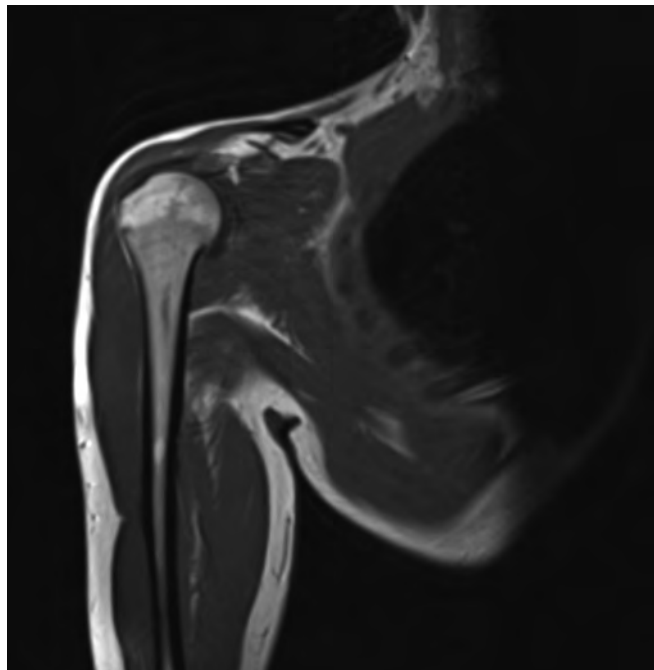
Slečna, r. 2003, zdravá, krasobruslařka. Během přípravy na maturitní ples podstupovala intenzivní trénink na předtančení včetně zvedaných figur, kdy ji spolužáci drželi v oblasti podpaží. V den plesu, kdy dopoledne absolvovali generální zkoušku celého programu, proběhl po odtančení večerního programu rychlý rozvoj výrazného otoku a bolestivosti pravé horní končetiny (PHK). Pro uvedené potíže byla vyšetřena chirurgem a ortopedem v místě bydliště, uzavřeno jako přetížení úponů ramenního pletence, byla léčena nesteroidním antirevmatikem s parciální úlevou od bolesti a postupnou regresí otoku.

První sonografie žil PHK byla provedena měsíc po vzniku potíží, byl konstatován normální nález, negativní D-dimery. Pro trvající diskomfort v pravé axile byla pacientka odeslána na mamografii (normální nález) a MR ramena (normální nález – obr. 7). Postupně nastal rozvoj dilatace povrchních žil pravé paže a oblasti pod pravou klíční kostí, pro kterou ortoped do-

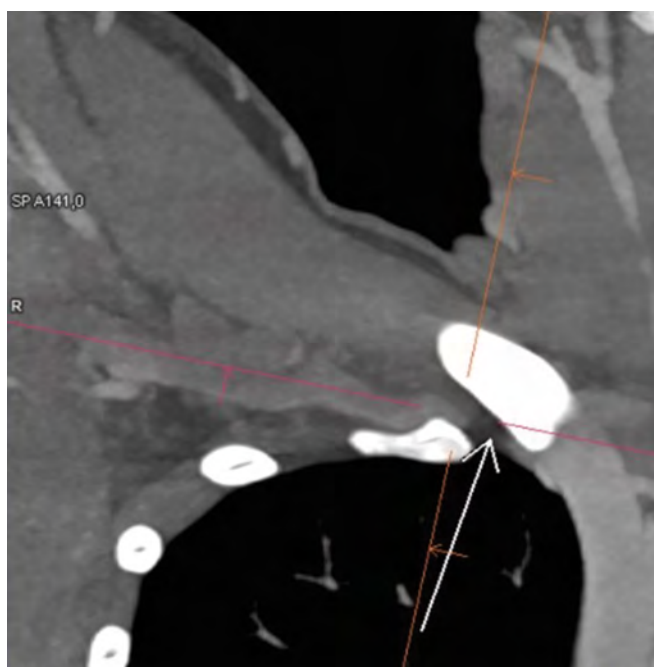
plnil CT pravého ramena, kde byl popsán „potrombotický syndrom“ (obr. 8). Pacientka tedy byla teprve odeslána do angiologické ambulance, kde byla vyšetřena prvně v lednu 2023, 8 měsíců po vzniku potíží. Na sonografii nález starých obtékaných potrombotických změn v nedilatované podklíčkové žíle, vytvořené kolaterály, negativní D-dimery, s ohledem na nález a časový odstup antikoagulační léčba nebyla indikována.

Pacientka zahájila intenzivní rehabilitaci, podstoupila lymfodrenáže a byla léčena venotoniky. Potíže se zlepšily, vymizel

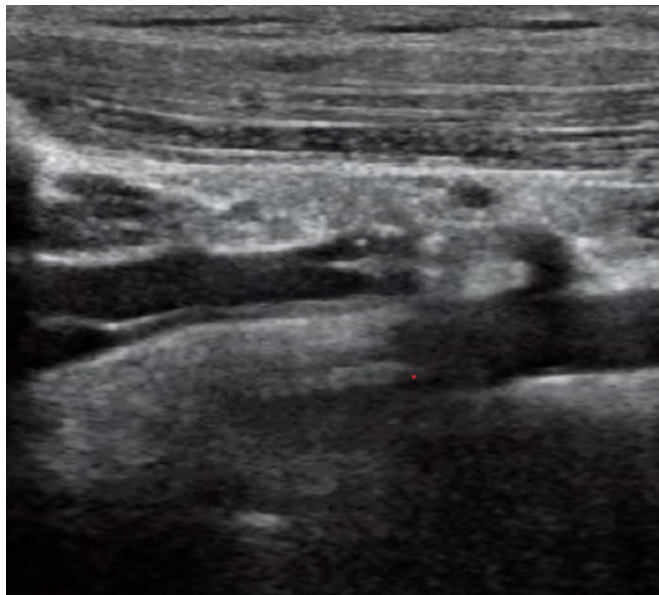
Obr. 7: MR pravého ramene



Obr. 8: Chabá náplň ve v. subclavia s vymizením toku v prostoru mezi klíčkem a 1. žebrem na CT



Obr. 9: Reziduální potrombotické změny v podklíčkové žíle při DUSG



otok pravé paže, postupně i regrese dilatace povrchních žil. Kontrolní sonografie s nálezem rekanalizace podklíčkové žíly s drobným nástěnným reziduem (obr. 9), ale pozitivní manévry na TOS, kdy při krajní elevaci a abdukci končetiny dochází k omezení toku žilou. Konzultován cévní chirurg, ale doporučenou resekci 1. žebra pacientka pro minimální obtíže odmítla.

Při poslední kontrole v lednu 2024 pacientka studuje 2. ročník LF v Plzni, udává minimální potíže s končetinou, která je bez otoku, jen diskretní asymetrie obvodu paže.

Diskuse

Hluboká žilní trombóza na horní končetině je vzácná, její incidence je uváděna v širokém rozmezí 5–16 %. V 80 % vzniká sekundárně v souvislosti se zavedením centrálních žilních katetrů, portů, dialyzačních kanyl, stimulačních elektrod atd. Spontánně vzniklá trombóza na horní končetině je provokována útlakem nervově cévního svazku při jeho průběhu úzkými prostory hrudní apertury. Dispozici k ní mají jedinci s větší muskulaturou, fyzicky pracující nebo sportovci zatěžující horní končetiny, odtud také používaný název námahová trombóza. Vliv geneticky podmíněných trombofilních stavů má u trombózy v této lokalizaci mnohem menší význam, než je tomu u trombózy na dolních končetinách. Riziko plicní embolie je při trombóze v oblasti horních končetin menší, udává se výskyt v 5,6 %, při trombóze v dolních končetinách až 25 %.⁴

Ještě před rozvojem trombózy se někdy objevují parestezie, změny barvy kůže a intermitentní mírný otok horní končetiny po zátěži, které jsou již projevem útlaku, ale pacienti na ně často upozorní až při rozvoji trombózy provázené bolestivým otokem.

Diagnostika trombózy je stejná jako u trombózy dolních končetin, základem je duplexní sonografie. Problémem může být omezená přehlednost podklíčkové žíly, kdy definitivní dia-

gnózu, rozsah trombózy a případné vrozené anomálie se sklony k útlaku (např. krční žebro) přesně zobrazí CT nebo MR venografie.

Léčba námahové trombózy spočívá v antikoagulaci, lokální trombolýze a chirurgickém řešení útlaku. Vzhledem k relativně malému počtu pacientů a omezeným registrům nepanuje v názoru na léčbu jednoznačná shoda. V minulosti byla doporučována lokální trombolýza s následnou antikoagulační léčbou (antagonisty vitamínu K a později přímými antikoagulancii, DOAC) a intenzivní rehabilitace zaměřená na rozšíření úžinových prostorů. Užívání DOAC vychází ze studií léčby žilního tromboembolismu a přebírá dávkovací schémata. V této indikaci jsou užívány všechny druhy v současné době dostupných DOAC.² Až při selhání této léčby přicházelo na řadu řešení chirurgické. Recentní metaanalýza ale ukazuje, že při samotné antikoagulační léčbě má polovina pacientů dlouhodobé potíže, a naopak při kombinaci lokální trombolýzy s chirurgickým odstraněním 1. žebra je 96 % pacientů i po ukončení antikoagulace (je indikována na tři měsíce) bez potíží.⁵ V každém případě je nutné se rozhodovat individuálně podle klinického nálezu, posoudit riziko výkonu, riziko krvácení, brát v potaz zkušenost pracoviště a v neposlední řadě i přání pacienta.

Závěr

Léčba trombózy podklíčkové a axilární žíly vyžaduje mezioborovou spolupráci internisty/angiologa, intervenčního radiologa a chirurga. V případě netypických projevů trombózy horní končetiny nemusí lékař na tuto diagnózu vůbec pomyslet a stanovení může být problematické a pozdní, riziko rozvoje potrombotického syndromu je v takových případech vysoké. Předcházet takovým situacím pomůže zvýšení povědomí o této diagnóze mezi ortopedy, chirurgy a u lékařů v první linii.

Literatura

1. Karetová, D., Chochola, M. Vaskulární medicína. Praha: Maxdorf, 2017.
2. Pejko, S., Aleksovski, D., Hadjitrifon, S. et al. Paget-Schroetter syndrome: the importance of early detection and effective surgical intervention. Arch Clin Cases 10, 4: 200–204, 2023.
3. Lungu, A. M., Andrei, I. M., Uscoiu, G. et al. A Rare cause of deep vein thrombosis in a young orchestra conductor. Diagnostics 14, 4: 354, 2024.
4. Sangani, V., Pokal, M., Balla, M. et al. Paget-Schroetter Syndrome in a Young Female. J Investig Med High Impact Case Rep 9: 23247096211003263, 2021.
5. Hoexum, F., Hoebink, M., Coveliers, H. M. E. et al. Management of Paget-Schroetter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 66, 6: 886–875, 2023.

Poznámka k obrazové dokumentaci

Obrázky poskytnuty MUDr. Petrem Durasem, Klinika zobrazovacích metod, FN a LF Plzeň, spoluautorem článku.
Obr. 9 pořízen autorkou článku.

MUDR. GABRIELA ŠTĚRBÁKOVÁ, PH.D.
I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

Rivaroxaban

1. díl – rivaroxaban v léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Rivaroxaban, lék ze skupiny přímých perorálních antikoagulantů (DOAC), je přímým selektivním inhibítozem Xa. Na českém trhu je rivaroxaban dostupný již řadu let a známe jej pod obchodním názvem originálního léku Xarelto. Dostupný je v baleních o síle 2,5 mg, 10 mg, 15 mg a 20 mg. Aktuálně vstupuje na český trh celá řada generických léčiv s obsahem rivaroxabanu v různé síle. Pokládáme v této situaci za užitečné připomenout klinický profil tohoto léku.

Úvodem připomeňme různé indikace rivaroxabanu s tím, že v tomto díle se hodláme věnovat především léčbě hluboké žilní trombózy a její sekundární prevenci. Rivaroxabanu v ostatních indikacích budou věnovány budoucí přehledy.

Indikace rivaroxabanu

Prevence aterotrombotických příhod

Rivaroxaban o síle 2,5 mg je vyhrazen pro prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (v této indikaci je podáván spolu s kyselinou acetylsalicylovou samotnou nebo s dvojkombinací s ASA a klopido-grelem nebo tiklopidinem) a také pro prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD) (v této indikaci se podává spolu s kyselinou acetylsalicylovou). Dobré informace k použití v těchto indikacích nám přinesly recentní klinické studie ATLAS ACS2-TIMI 51², COMPASS³ a VOYAGER PAD⁴.

Prevence žilního tromboembolismu po náhradě velkých kloubů

Rivaroxaban v síle 10 mg je indikován u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Podstatné informace k efektivitě a bezpečnosti rivaroxabanu v této indikaci přinesla řada klinických studií s akronymem RECORD.^{5–8}

Prevence cévní mozkové příhody u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

U dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka) je rivaroxaban indikován k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace. Vzhledem k doporučenému dávkování 20 mg denně (resp. 15 mg denně u pacientů s renální insuficiencí) je pro tuto indikaci určen rivaroxaban o síle 15 mg a 20 mg. Přesvědčivé důkazy pro tuto indikaci rivaroxabanu poskytla velká randomizovaná klinická studie ROCKET AF.⁹ Rozsáhlá data z reálné klinické praxe u téměř 7 000 pacientů s nevalvulární fibrilací síní doplnila observační studie XANTUS.¹⁰

Léčba a prevence hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE

Rivaroxaban je indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a k prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých a také k léčbě žilního tromboembolismu (VTE) a prevenci recidivy VTE u dětí a dospívajících (u dětských pacientů v této indikaci je terapie rivaroxabanem indikována po minimálně pěti dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby).

Farmakologický profil rivaroxabanu

Rivaroxaban je selektivní přímý inhibitor faktoru Xa. Při podání rivaroxabanu je dosaženo 22–68% inhibice faktoru Xa a při podání dávky 5 mg trvá tento efekt přibližně 12 hodin. Intenzita inhibice se neliší mezi prvním dnem léčby a dosažením ustáleného stavu. Rivaroxaban neinhibuje samotný trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány účinky na trombocyty.

V závislosti na velikosti podané dávky inhibuje tvorbu trombinu až po dobu 24 hodin. Inhibice funkce jedné molekuly faktoru Xa může předejít vzniku až 1 000 molekul trombinu. Rivaroxaban neblokuje již existující trombinovou aktivitu a zachovává možnost aktivace endogenních antikoagulačních faktorů, proteinů C a S.

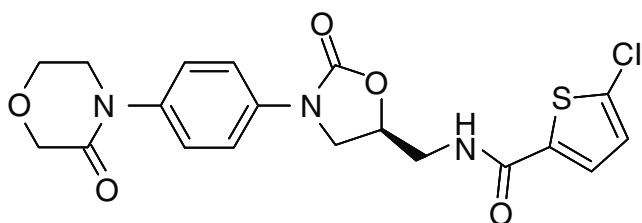
Farmakodynamika rivaroxabanu je dobře predikovatelná díky přímé závislosti účinku na dávce. Rivaroxaban ovlivňuje INR i aPTT s maximem 1–4 hodiny po podání, rutinní koagulační testy nelze však použít k hodnocení jeho účinnosti.

Po perorálním podání je rivaroxaban dobře vstřebán s biologickou dostupností 80–100 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny po podání. Variabilita farmakokinetických parametrů je mírná (s interindividuální variabilitou do 30–40 %). Absorpce dávky nižší než 15 mg není významně ovlivněna potravou (při vyšší dávce se biologická dostupnost snižuje). Dávky vyšší než 10 mg je doporučeno podávat s jídlem, protože snížení biologické dostupnosti (u vyšších podaných dávek) je vyšší nalačno než po jídle.

Dvě třetiny dávky rivaroxabanu jsou metabolizovány v játrech, přičemž vznikají neúčinné metabolity. Na tomto procesu se podílejí cytochromy P450 3A4 a 2J2. Rivaroxaban je substrátem transportních proteinů P-gp a BCRP. Vylučován je převážně ledvinami, asi třetina je vyloučena v nezměněné formě

tubulární sekrecí. Zbytek je vyloučen v podobě inaktivních metabolitů do moči a žluči. Po perorálním podání dávky 20 mg je terminální poločas eliminace 5–9 hodin u mladších osob a 11–13 hodin u starších osob. Při opakovaném podání nedochází k významné kumulaci účinné látky v organismu.^{11–23}

Obr. 1: Chemická struktura rivaroxabanu¹⁵



Místo rivaroxabanu v léčbě hluboké žilní trombozy dle guidelines

Cílem léčby hluboké žilní trombozy je zabránění progresi vzniklé trombozy, prevence vzniku plicní embolie, dosažení maximální rekanalizace postižené žíly a zabránění recidivě trombozy.

U většiny nemocných s hlubokou žilní trombózou je volena konzervativní terapie, tj. antikoagulační léčba a režimová opatření. Indikována je kompresní terapie elastickou bandáží nebo kompresními punčochami k prevenci vzniku potrombotického syndromu. Intervenční léčba je využívána při postižení ilické žíly nad tříselným vazem, v nepřítomnosti kontraindikací trombolýzy, zejména u mladších nemocných do 50 let věku. Pro intervenční léčbu se používá lokální trombolýza cestou popliteální žíly, nebo kombinované postupy. Fibrinolytika celková jsou podávána pokud je současně prokázána plicní embolie s vysokým rizikem.

V iniciační fázi HŽT jsou preferovány LMWH nebo rivaroxaban či apixaban. Další možností iniciační léčby je úvodní léčba LMWH po dobu 5–10 dní následovaná podáváním dabigatranu či edoxabanu. Výhodou DOAC je přímá a cílená inhibice jednoho z koagulačních faktorů, perorální forma aplikace a podávání bez nutnosti monitorace krevními testy. Ambulantní léčbě je dávana přednost u všech pacientů s adekvátními domácími podmínkami.

V dlouhodobé (3–6 měsíců) léčbě HŽT je v terapii podle národních guidelines pokračováno warfarinem nebo DOAC (mj. rivaroxabanem). V případě pacientů s malignitou je preferován LMWH. Prodloužená (časově neohraňovaná) antikoagulační léčba je vhodná pro pacienty s vysokým rizikem tromboembolie a vyžaduje pečlivou rozvahu, hodnotící riziko krvácení. K dispozici pro ni je warfarin, DOAC (v plné či reduované dávce), sulodexid a kyselina salicylová.

Hluboká žilní trombóza v graviditě, u pacientů s malignitou nebo s antifosfolipidovým syndromem či extrémními odchylkami tělesné hmotnosti vyžaduje zvláštní přístup.²⁵

Léčba plicní embolie (PE) dle guidelines a pozice rivaroxabanu v ní

Léčebné postupy při léčbě plicní embolie jsou stratifikovány na základě rizika. Z obecného pohledu jsou léčebné možnosti terapie v akutní fázi založeny na hemodynamické a respirační podpoře, reperfuze léčbě (vč. chirurgické terapie u vysoce rizikové PE) a místo v ní má i antikoagulační léčba.

U pacientů s vysokou nebo střední pravděpodobností plicní embolie je indikováno zahájení parenterální antikoagulace již v průběhu diagnostického procesu. V akutní fázi se u většiny pacientů preferuje v rámci parenterální antikoagulace podání LMWH (nebo fondaparinuxu) před nefrakcionovaným heparinem. Pokud je zahájena perorální antikoagulační léčba u pacienta s plicní embolií, který je způsobilý k užívání NOAC, jsou preferována NOAC před warfarinem.

U všech pacientů s plicní embolií je doporučena antikoagulační léčba nejméně tři měsíce. Ukončení antikoagulace poté je doporučeno u pacientů po první PE/VTE, která vznikla za přítomnosti velkého přechodného/reverzibilního rizikového faktoru. Dlouhodobá antikoagulace je doporučena při rekurentní VTE, která nebyla vyvolána velkým přechodným nebo reverzibilním rizikovým faktorem. Warfarin v dlouhodobé léčbě je doporučen u pacientů s fosfolipidovým syndromem. Zvážit dlouhodobou léčbu je vhodné u pacientů s první epizodou PE při absenci rizikového faktoru, u pacientů s první epizodou PE s perzistujícím rizikovým faktorem (jiným, než je antifosfolipidový syndrom) a u pacientů s první epizodou PE za přítomnosti malého nebo reverzibilního rizikového faktoru.

Pokud je rozhodnuto o prodloužené antikoagulaci u pacienta po PE (bez nádorového onemocnění), měla by po šestiměsíční terapeutické antikoagulaci být zvážena reduovaná dávka apixabanu nebo rivaroxabanu.²⁶

Dávkování v indikaci léčba a prevence hluboké žilní trombozy a plicní embolie

Doporučená dávka pro úvodní léčbu dospělých pacientů je 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně (tedy 30 mg denně) po dobu prvních tří týdnů. Poté je dávka udržovací léčby 20 mg jednou denně. Tato dávka je doporučena pro základní terapii HŽT a PE po základní období terapie. Pokud je indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombozy a plicní embolie (po dokončení alespoň šesti měsíců předchozí léčby) je doporučená dávka pro prodlouženou prevenci 10 mg rivaroxabanu denně. U pacientů, u kterých je riziko recidivující HŽT a PE pokládáno za vysoké, např. u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u pacientů s rozvojem recidivy v době prodloužené prevence s dávkou 10 mg denně, je třeba zvážit i prodloužení terapie dávkou 20 mg rivaroxabanu denně.

U dětí je léčba žilního tromboembolismu a prevence jeho recidivy zahajována až po minimálně pěti dnech parenterální

antikoagulační léčby. Dávka rivaroxabanu se vypočítává na základě tělesné hmotnosti – u dětí s hmotností 30–50 kg se podává 15 mg jednou denně (jedná se současně o maximální denní dávku), u dětí s hmotností 50 kg a více je doporučena dávka 20 mg jednou denně (také se jedná o maximální denní dávku). U dětí s nižší tělesnou hmotností se používají granule pro perorální suspenzi s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti. Léčba dětí má trvat nejméně tři měsíce, a pokud je to klinicky nezbytné, je možné ji prodloužit až na 12 měsíců. Nejsou k dispozici údaje, které by svědčily ve prospěch snížení dávky u dětí po šesti měsících léčby. Po třech měsících terapie je třeba vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračování léčby ve vztahu k riziku recidivy trombózy a výskytu krvácení.

Monitorování hladin ani farmakodynamického efektu při léčbě rivaroxabanem není standardně vyžadováno.

Omezení dávky při snížené renální funkci

Clearance rivaroxabanu se snižuje s rostoucí poruchou funkce ledvin, což vede ke zvýšení plazmatické expozice. Rivaroxaban je však renálně vylučován jen zčásti a výsledky specializovaných klinických studií ukazují, že vliv renálních funkcí na clearance kreatininu je pouze mírný.²⁷

U pacientů s clearancí kreatininu pod 15 ml/min se použití rivaroxabanu nedoporučuje. U pacientů se středně závažnou (ClCr 30–49 ml/min) nebo závažnou (CrCl 15–29 ml/min) renální nedostatečností je vhodné zvážit úpravu dávkování rivaroxabanu. Při léčbě a prevenci HŽT a PE je doporučená úvodní dávka pro první tři týdny 15 mg dvakrát denně stejně jako u pacientů bez renální insuficience, v následující terapii by ale měla být zvážena snížená dávka 15 mg denně (namísto 20 mg denně). U dětí a dospívajících se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (do 50 ml/min/1,73 m²) není užití rivaroxabanu doporučeno.^{16–23}

Přechod mezi terapií rivaroxabanem a antagonisty vitamínu K nebo LMWH

Pokud se přechází z terapie antagonisty vitamínu K (VKA) na terapii rivaroxabanem (v indikaci HŽT a PE), vysazuje se terapie VKA a léčba rivaroxabanem se zahájí při hodnotě INR $\leq 2,5$. Při převodu z VKA na rivaroxaban by měly být oba přípravky podávány současně, dokud hodnota INR nedosáhne ≥ 2 . Během doby, kdy pacient užívá oba přípravky současně, by nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je rivaroxaban vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce.

Při převodu z terapie parenterálními antikoagulancii je třeba přerušit podávání parenterálních antikoagulancí (a nasadit rivaroxaban) v rozmezí 0–2 hodiny před tím, než má dojít k plánovanému podání LMWH, resp. v čase vysazení kontinuálně podávaného nefrakcionovaného heparinu.

Podmínky úhrady v indikaci HŽT a PE

Rivaroxaban (v síle 15 mg a 20 mg) je hrazen pro léčbu a sekundární prevenci hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie:

1. po dobu tří měsíců, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul – v případě sekundární trombózy, např. po operaci, po úrazu, po porodu.
2. po dobu šesti měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu.
3. po dobu dvanácti měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotie mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie, a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajících trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

Rivaroxaban je hrazen v této indikaci při předepisování lékaři řady specializací, včetně interní medicíny, kardiologie a angiologie, nikoliv však praktickými lékaři.²⁸

Kontraindikace, omezení, interakce rivaroxabanu

Podávání rivaroxabanu je kontraindikováno při hypersenzitivě na složku přípravku, při aktivním klinicky významném krvácení, při středně těžké a těžké jaterní insuficienci spojené s koagulopatií, v těhotenství a při kojení. Mezi kontraindikace rivaroxabanu patří také stavy, které jsou považovány za významné riziko závažného krvácení (např. nedávno prodělané ulcerace GIT, maligní nádory s vysokým rizikem krvácení, nedávná poranění mozku či míchy, nedávná operace mozku, míchy, oka, intrakraniální krvácení, podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo významné cévní abnormality v míše a mozku). Kontraindikována je také souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky – s výjimkou přechodné situace, kdy je pacient převáděn mezi různými druhy antikoagulační léčby nebo když je podáván heparin v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.

Rivaroxaban by se neměl používat k trombotypylaxii u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetrovou náhradu aortální chlopně. Rivaroxaban, jako ostatní DOAC, není doporučen u pacientů s antifosfolipidovým syndromem. Rivaroxaban se nedoporučuje užívat jako alternativní léčba k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou dynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii.

Rivaroxaban by měl být podle souhrnu údajů o přípravku vysazen nejméně 24 hodin před chirurgickým výkonem, někteří autoři ale doporučují v případě výkonu s vysokým rizikem

vysazení až 48 hodin před výkonem. Při spinální/epidurální anestezii nebo punkci (riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu) se má zavedení provést, když je odhadovaný anti-koagulační efekt rivaroxabanu nízký, a odstranění by se mělo provádět nejméně po době představující dvojnásobek poločasu po posledním podání rivaroxabanu.

U pacientů užívajících rivaroxaban mají být pečlivě sledovány známky krvácení, a pokud se objeví závažné krvácení, podávání rivaroxabanu se má přerušit.

Opatrnosti je třeba při současném užívání léků inhibujících agregaci trombocytů. Opatrnosti je třeba také s léky, které zvyšují riziko krvácení při antikoagulační léčbě, např. nesteroidní antiflogistika. Klinicky významné interakce jsou zjišťovány s léky, které současně inhibují nebo indukují jak CYP 3A4, tak P-gp. Nedoporučuje se současně s rivaroxabanem podávat systémová azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) nebo inhibitory HIV proteáz. Opatrnosti je třeba ale i při současném podávání s léky, které ovlivňují jen jeden ze systémů CYP 3A4 nebo P-gp. V případě silných induktorů CYP 3A4, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital či třezalka tečkovaná, je lépe se souběžnému podávání vyhnout nebo pacienta pozorně sledovat z hlediska známek trombózy.

Výsledky vybraných klinických studií

EINSTEIN DVT

Otevřená randomizovaná noninferioritní klinická studie EINSTEIN DVT (NCT00440193) sledovala efektivitu a bezpečnost léčby hluboké žilní trombózy (DVT) rivaroxabanem ve srovnání se standardní léčbou, kterou představovala terapie LMWH následovaná antagonisty vitamínu K (především warfarinem).^{29,30}

Ve studii byli zařazeni pacienti s akutní symptomatickou a objektivně potvrzenou proximální DVT bez známek plicní embolie. Bylo zařazeno 3 449 pacientů, průměrného věku přibližně 56 let, více než 60 % pacientů mělo neprovokovanou DVT, necelých 20 % DVT po chirurgickém výkonu či traumatu. Necelých 20 % pacientů mělo venózní tromboembolismus v předchozí anamnéze.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k terapii rivaroxabanem, nebo k standardní léčbě. Rivaroxaban byl podáván v dávce 15 mg dvakrát denně po dobu tří týdnů, následně v dávce 20 mg jednou denně. Standardní léčbu představoval podkožně aplikovaný enoxaparin (medián podávání 8 dní), na který navázala léčba warfarinem (ev. acenokumarolem). Enoxaparin byl podáván v dávce 1 mg/kg hmotnosti dvakrát denně, terapie VKA byla zařazena do 48 hodin po randomizaci (podávání enoxaparinu bylo ukončeno, když INR dosáhl hodnoty alespoň 2 ve dvou po sobě jdoucích dnech). Dávka warfarinu byla upravována k dosažení hodnoty INR 2–3 (toho bylo dosaženo po 57,7 % času). Tato antikoagulační terapie byla vedena po dobu 3, 6 nebo 12 měsíců. Po dokončení studie část pacientů pokračovala ve studii EINSTEIN EXT.

Hlavní endpointy studie představovala rekurence hluboké žilní trombózy (efektivita) a výskyt velkého a klinicky relevantního nevelkého krvácení (bezpečnost). Ukončení studie bylo řízeno výskytem příhody (rekurence nebo krvácení).

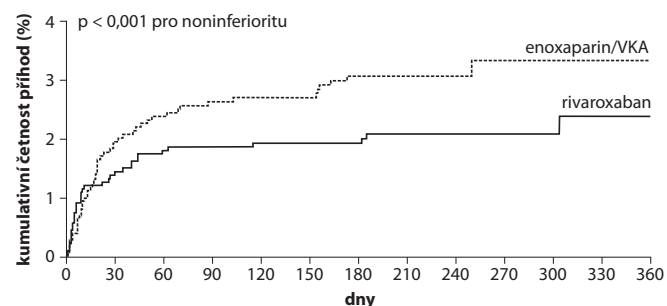
Recidiva DVT nebo plicní embolie se vyskytla u 36 (tj. 2,1 %) pacientů léčených rivaroxabanem a u 51 (tj. 3,0 %) pacientů na enoxaparinu/warfarinu (HR 0,68; 95% CI 0,44–1,04; $p < 0,001$ pro noninferioritu, $p = 0,08$ pro superioritu).

Z hlediska bezpečnosti, tedy výskytu prvního velkého nebo klinicky relevantního nevelkého krvácení, byly oba způsoby léčby srovnatelné – v obou skupinách se vyskytlo u 8,1 % pacientů (HR 0,97; 95% CI 0,76–1,22; $p = 0,77$).

Vyhodnocen byl i kombinovaný endpoint, zahrnující jak výskyt tromboembolické příhody, tak i krvácení. Při léčbě rivaroxabanem dosáhl 2,9 % a u pacientů na enoxaparinu/warfarinu 4,2 % (HR 0,67; 95% CI 0,47–0,95; $p = 0,03$).

Účinnost a bezpečnost léčby nebyla ovlivněna pohlavím, věkem nebo hmotností nemocných. Vaskulární příhody se vyskytly u 0,7 % pacientů (rivaroxaban), resp. u 0,8 % pacientů (standardní léčba).²⁹

Obr. 2: Výskyt hluboké žilní trombózy nebo plicní hypertenze ve studii EINSTEIN DVT²⁹



EINSTEIN EXT

EINSTEIN EXT byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie, která navázala na studii EINSTEIN DVT. Pacienti, kteří byli 6 nebo 12 měsíců ve studii EINSTEIN DVT léčeni rivaroxabanem nebo warfarinem byli randomizováni buď k pokračování léčby rivaroxabanem, nebo placebem. 602 pacientů užívalo rivaroxaban, 594 placebo.^{29,31}

Rekurence trombotické příhody byla potvrzena u 1,3 % (8 pacientů) léčených rivaroxabanem a u 7,1 % (42 pacientů) v placebové skupině. Studie byla designována jako superioritní, podle očekávání rivaroxaban výrazně redukoval riziko rekurence, relativně o 82 % (HR 0,18; 95% CI 0,09–0,39; $p < 0,001$). Velké krvácení se v extenzi studie vyskytlo u 4 pacientů (0,7 %) léčených rivaroxabanem a u žádného na placebo. Kombinovaný endpoint, zahrnující jak rekurenci trombózy, tak velké krvácení, se vyskytl u 2,0 % pacientů na rivaroxabanu a u 7,1 % na placebo (HR 0,28; 95% CI 0,15–0,53; $p < 0,001$).

Celkově zabránilo prodloužení léčby rivaroxabanem o šest měsíců 34 recidivám hluboké žilní trombózy za cenu čtyř velkých nefatálních krvácení. Výskyt klinicky relevantního nevel-

kého krvácení byl zvýšen v rivaroxabanové skupině oproti placebo (1,2 % vs. 5,4 %), tyto krvácivé příhody byly především slizniční a většina pacientů pokračovala ve studii.^{29–33}

EINSTEIN PE

Studie EINSTEIN PE (NCT00439777) byla randomizovaná, otevřená noninferitní studie, která měla za úkol srovnat efektivitu a bezpečnost léčby rivaroxabanem vůči standardní terapii enoxaparinem/VKA u pacientů s akutní symptomatickou plicní embolií (s hlubokou žilní trombózou či bez ní).^{34,35}

Ve studii bylo zařazeno celkem 4 832 pacientů. Přibližně čtvrtina pacientů měla současně prokázanu hlubokou žilní trombózu. U 64 % pacientů se jednalo o plicní embolie bez známého provokujícího faktoru, přibližně u 17 % následovala plicní embolie po chirurgickém výkonu či traumatu, u 15 % po imobilizaci, u 9 % po estrogenové terapii. Průměrný věk zařazených pacientů byl přibližně 58 let.

Pacienti byli randomizováni k léčbě rivaroxabanem nebo k standardní terapii, představované enoxaparinem/antagonisty vitamínu K (VKA). Rivaroxaban byl první tři týdny podáván v dávce 15 mg dvakrát denně, poté v dávce 20 mg jednou denně. Enoxaparin byl podáván v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně, terapie VKA (warfarin nebo acenokumarol) byla zahájena do 48 hodin od randomizace (enoxaparin byl vyzazen poté, co léčba VKA vedla ve dvou následujících dnech k dosažení hodnoty INR nejméně 2). Dávka VKA byla adjustována k dosahování INR 2–3 (v průběhu studie byl čas v terapeutickém rozmezí 62,7 %). Podávání nesteroidních protizánětlivých léků a protidestičkové léčby nebylo ve studii doporučeno. Kyselina acetylsalicylová byla podávána v dávce maximálně 100 mg denně a klopidogrel v dávce 75 mg denně. Medián trvání léčby enoxaparinem ve skupině standardní terapie byl 8 dní. Léčba rivaroxabanem byla v průměru zahajována druhý den od randomizace a pacienti byli v průměru šestý den hospitalizace propouštěni do domácí péče.

Primárním sledovaným cílem byla rekurence symptomatického žilního tromboembolismu, definovaného jako kompozitní fatální a nefatální plicní embolie a hluboké žilní trombózy. Bezpečnostním endpointem studie byl výskyt krvácení (velké krvácení + klinicky relevantní nevelké krvácení).

Za velké krvácení bylo označeno krvácení, pokud vedlo k poklesu hemoglobinu o 20 g/l nebo více, vyžádalo si podání alespoň dvou transfuzních jednotek, bylo lokalizováno v kritické oblasti (např. intrakraniální, retroperitoneální apod.) nebo bylo spojeno s úmrtím. V české literatuře je takové krvácení obvykle označováno za těžké. Za klinicky relevantní nevelké krvácení bylo označeno krvácení, které nenaplnilo kritéria velkého krvácení, ale vyžádalo si intervenci zdravotníka, vedlo k přerušení studie nebo k narušení denních aktivit pacienta.

Výskyt nefatálního žilního tromboembolismu byl prokázán u 2,1 % pacientů ve skupině léčené rivaroxabanem a u 1,8 % pacientů ve skupině se standardní léčbou. Nebyl tedy signifikantně vyšší při léčbě rivaroxabanem a byla prokázána noninferiorita v účinnosti obou způsobů terapie (HR 1,12; 95% CI 0,75–1,68; $p = 0,003$ pro noninferioritu).

Výskyt prvního velkého nebo klinicky relevantního nevelkého krvácení byl prokázán u 10,3 % pacientů v rivaroxabanové skupině a u 11,4 % pacientů se standardní léčbou (HR 0,90; 95% CI 0,76–1,707; $p = 0,23$), mezi skupinami se tedy signifikantně nelišil. Při samostatném vyhodnocení případů velkých krvácení byl zjištěn signifikantně nižší výskyt při užití rivaroxabanu (1,1 % vs. 2,2 %; HR 0,49; 95% CI 0,31–0,79; $p = 0,003$). Výskyt ostatních nežádoucích účinků léčby byl obdobný v obou srovnávaných skupinách.³⁵

EINSTEIN CHOICE

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii EINSTEIN CHOICE (NCT02064439) bylo testováno prodloužení terapie rivaroxabanem, resp. kyselinou acetylsalicylovou u pacientů s žilní tromboembolií po 6–12 měsících antikoagulační léčby.^{36,37}

Ve studii bylo randomizováno 3 396 pacientů s žilní tromboembolií, kteří měli za sebou nejméně 6–12 měsíců antikoagulační terapie. Pacienti užívali terapii rivaroxabanem (v dávce 20 mg denně nebo snížené dávce 10 mg denně) nebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávce 100 mg denně. Tato studijní medikace byla podávána po dobu 12 měsíců.

Primárním endpointem byla výskyt žilní tromboembolie (fatální i nefatální), primárním bezpečnostním endpointem pak velké krvácení.

Do analýzy mohlo být zahrnuto 3 365 pacientů (s mediánem sledování 351 dnů). Žilní tromboembolie se vyskytla u 1,5 % pacientů užívajících rivaroxaban v dávce 20 mg denně, u 1,2 % pacientů užívajících rivaroxaban ve snížené dávce 10 mg denně a u 4,5 % pacientů léčených ASA. Výskyt této příhody byl tak při léčbě rivaroxabanem nižší relativně o 66 % (20 mg), resp. o 74 % nižší (10 mg) než u ASA. HR pro rozdíl rivaroxaban 10 mg vs. ASA bylo 0,26 (95% CI 0,14–0,47; $p < 0,001$).

Výskyt velkého krvácení byl zaznamenán u 0,5 %, resp. 0,4 %, resp. 0,3 % případů (rivaroxaban 20 mg, resp. 10 mg, resp. ASA). Klinicky relevantní nevelké krvácení bylo zaznamenáno v 2,7 %, resp. 2,0 %, resp. 1,8 %.

Přestože obě skupiny léčené rivaroxabanem (v terapeutické i profylaktické dávce) vykázaly významně nižší riziko recidivy žilní tromboembolie, nedošlo k signifikantnímu zvýšení rizika krvácení.³⁷

Výhoda užití rivaroxabanu v této indikaci oproti léčbě LMWH následované warfarinem je v možnosti perorálního podávání malých stálých dávek bez nutnosti monitorace účinnosti a INR, rychlý nástup účinku, nízké interakce se stravou a málo četné interakce s dalšími léky a oproti warfarinu kratší poločas účinku. V prodloužené časově neomezené antikoagulační terapii je možné využít také redukované dávky rivaroxabanu, které snižují riziko krvácení. K dispozici máme antidotum pro případy závažného krvácení (andexanet alfa).

Literatura

1. Kvasnička, T., Kvasnička, J., Seifert, B. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro vše-

- obecné praktické lékaře 2024. Praha: Centrum doporučený postupů pro praktické lékaře, 2024. (online: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporučenepostupy/15/dpantitrombotickalecba2024.pdf>) [cit. 1. 11. 2024]
2. Mega, J. L., Braunwald, E., Wiviott, S. D. et al.; ATLAS ACS2-TIMI 51 Investigators. ATLAS: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 366, 1: 9–19, 2012.
 3. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377, 14: 1319–1330, 2017.
 4. Bonaca, M. P., Bauersachs, R. M., Anand, S. S. et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 382, 21: 1994–2004, 2020.
 5. Eriksson, B. I., Borris, L. C., Friedman, R. J. et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358, 26: 2765–2775, 2008.
 6. Kakkar, A. K., Brenner, B., Dahl, O. E. et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372, 9632: 31–39, 2008.
 7. Lassen, M. R., Ageno, W., Borris, L. C. et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358, 26: 2776–2786, 2008.
 8. Turpie, A. G. G., Lassen, M. R., Bruce, L. et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 373, 9676: 1673–1680, 2009.
 9. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J. et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 10: 883–891, 2011.
 10. Camm, A. J., Amarencu, P., Haas, S. et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 37, 14: 1145–1153, 2016.
 11. Perzborn, E., Roehrig, S., Straub, A. et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30, 3: 376–381, 2010.
 12. Kubitzka, D., Becka, M., Voith, B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 78, 4: 412–421, 2005.
 13. Kubitzka, D., Becka, M., Wensing, G. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 61, 12: 873–880, 2005.
 14. Weinz, C., Schwarz, T., Kubitzka, D. et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 37, 5: 1056–1064, 2009.
 15. Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitzka, D., Becka, M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 53, 1: 1–16, 2014.
 16. Xarelto 2,5 mg potahované tablety. Xarelto 10 mg potahované tablety. Xarelto 15 mg potahované tablety. Xarelto 20 mg potahované tablety. Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 1. 11. 2024]
 17. Xanirva 2,5 mg potahované tablety. Xanirva 10 mg potahované tablety. Xanirva 15 mg potahované tablety. Xanirva 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 18. Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 19. Xerdoxo 2,5 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 20. Xiltes 2,5 mg potahované tablety. Xiltes 10 mg potahované tablety. Xiltes 15 mg potahované tablety. Xiltes 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 21. Kardatusan 2,5 mg potahované tablety. Kardatusan 10 mg potahované tablety. Kardatusan 15 mg potahované tablety. Kardatusan 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 22. Rivaroxaban Teva 10 mg potahované tablety. Rivaroxaban Teva 15 mg potahované tablety. Rivaroxaban Teva 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 23. Rivaroxaban Glenmark 15 mg potahované tablety. Rivaroxaban Glenmark 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 11. 2024]
 24. Holý, M. Rekurence venózního tromboembolismu. Současný přístup k sekundární prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Semily: GEUM, 2022.
 25. Hirmerová, J., Karetová, D., Malý, R. et al. Akutní žilní trombóza. Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Aktualizace 2020. Praha: Česká angiologická společnost, 2020. (online: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf) [cit. 2. 11. 2024]
 26. Rokyta, R., Hutýra, M., Jansa, P. et al. 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.
 27. Kubitzka, D., Becka, M., Mueck, W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 70, 5: 703–712, 2010.
 28. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léčivých přípravků. (online: www.sukl.cz) [cit. 2. 11. 2024]
 29. EINSTEIN Investigators; Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363, 26: 2499–2510, 2010.
 30. Oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis – The EINSTEIN DVT study. NCT00440193. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00440193?intr=NCT00440193&rank=1>) [cit. 2. 11. 2024]
 31. Once-daily oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. The Einstein-Extension study. NCT00439725. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00439725?term=NCT00439725&rank=1>) [cit. 2. 11. 2024]
 32. Cohen, A. T., Dobromirski, M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 107, 6: 1035–1043, 2012.
 33. Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R. et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 11, 1: 21, 2013.
 34. Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic pulmonary embolism – The EINSTEIN PE study. NCT00439777. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00439777?term=NCT00439777&rank=1>) [cit. 2. 11. 2024]
 35. EINSTEIN-PE Investigators; Büller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W. A. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366, 14: 1287–1297, 2012.
 36. Reduced-dosed rivaroxaban in the long-term prevention of recurrence symptomatic VTE (venous thromboembolism) (EinsteinChoice). NCT02064439. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02064439>) [cit. 2. 11. 2024]
 37. Weitz, J. I., Lensing, A. W. A., Prins, M. H. et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 376, 13: 1211–1222, 2017.

Účinnosti Cyclo 3 Fort v léčbě venózní insuficience

Přehled důkazů z klinických studií

Venotonický účinek extraktu z *Ruscus aculeatus* je realizován prostřednictvím mechanismu adrenergního typu, a to jednak přímo, kdy působí jako agonista postsynaptických alfa₁- a alfa₂-adrenergických receptorů hladké svalové buňky cévních stěn, a jednak nepřímo, prostřednictvím uvolnění noradrenalinu z neuronálních presynaptických zásob. V kombinovaném přípravku Cyclo 3 Fort jsou obsaženy kromě extraktu z *Ruscus aculeatus* také hesperidin methylchalkonu a kyselina askorbová, které příznivě ovlivňují účinek základní látky zvýšením kapilární rezistence a snížením kapilární permeability.

Přípravek Cyclo 3 Fort je indikován k symptomatické léčbě venózní insuficience dolních končetin (a také k léčbě akutní hemoroidální ataky).¹⁴ Jak je účinek tohoto přípravku u venózní insuficience doložen v klinických studiích, mapuje tento článek.

Snížení průměru žil dolních končetin u pacientek s CVD

Cílem nevelké, ale zajímavé studie bylo ověřit změny průměru žil a obvodu dolní končetiny u pacientů s chronickým žilním onemocněním (CVD) při léčbě kompresní terapií ev. venotoniky.

Ve studii bylo sledováno 52 žen s CVD třídy C2s nebo C3s dle klasifikace CEAP. Zařazeny byly do dvou aktivně léčených skupin – k podávání venotonika (kombinace extraktu z *Ruscus aculeatus* + hesperidin methylchalkonu + kyseliny askorbové) nebo elastických kompresních punčoch. Srovnávací skupinu tvořily pacientky bez specifické léčby. Průměr žil byl sledován pomocí duplexní ultrasonografie.

Po čtyřtýdenní léčbě bylo zjištěno, že jak venotonikum, tak kompresní léčba (v podobě kompresních punčoch) vedly ke snížení průměru sledovaných žil dolních končetin. Po léčbě venotonikem (*Ruscus et ad.*) byl signifikantně snížen průměr jak vena poplitea, tak vena saphena magna oboustranně, při léčbě pomocí kompresních punčoch byl snížen oboustranně průměr vena poplitea a na levé končetině průměr vena saphena magna, navíc pak i obvod končetiny (snížení otoku). V designu studie bohužel nebyla zařazena skupina, která by kombinovala terapii oběma modalitami.

Klinické skóre pacientek se zlepšilo v obou aktivně léčených skupinách, a to především díky úlevě od bolesti a snížení otoků.⁵

Farmakodynamický efekt Cyclo 3 Fort u hlubokých žil dolních končetin pacientů s varixy

Otevřená klinická studie se 12 pacienty s varixy vena saphena magna ověřovala farmakodynamický efekt venotonického přípravku s extraktem z *Ruscus aculeatus* (Cyclo 3 Fort). Všem pacientům byly podávány tři tobolky přípravku denně po dobu 7 dnů. Pomocí duplexní ultrasonografie byl měřen žilní průměr a parametry žilního průtoku (vrcholová rychlost, průměrná rychlost a objem průtoku) dvě hodiny po užití přípravku, a to

první a sedmý den studie. Hodnoceny byly vena femoralis communis, vena poplitea a vena saphena magna.

Dvě hodiny po podání venofarmaka bylo pozorováno při měření vestoje snížení průměru hlubokých žil dolních končetin – např. průměr vena femoralis communis po sedmidenní léčbě se při měření dvě hodiny po podání přípravku snížil z $1,75 \pm 0,21$ cm na $1,72 \pm 0,19$ cm, $p = 0,02$, průměr vena poplitea dvě hodiny po prvním podání venofarmaka se snížil z $1,21 \pm 0,24$ cm na $1,17 \pm 0,22$ cm, $p = 0,009$. Průměr povrchové žíly vena saphena magna se snížil, nikoliv však signifikantně. Rychlost toku krve ve vena poplitea za dvě hodiny po podání se signifikantně zvýšila z $0,7 \pm 0,54$ cm/s na $0,95 \pm 0,79$ cm/s, $p = 0,05$.

Autoři po zhodnocení ultrasonografických vyšetření konstatovali po podávání venotonika Cyclo 3 Fort snížení průměru hlubokých žil dolních končetin a zvýšení průtoku v těchto žilách.⁶

Lymfotonický efekt Ruscus + HMC + kyseliny askorbové

Pro kombinaci výtazku z *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalkonu a kyseliny askorbové je prokázán efekt na ovlivnění obvodu kotníku a také objemu chodidla nebo dolní končetiny. Díky tomuto působení zahrnuje indikace přípravku z výtazku z *Ruscus*, hesperidin methylchalkonu a kyseliny askorbové (Cyclo 3 Fort) léčbu symptomů souvisejících s cévní i lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky a parestezie dolních končetin a křeče v lýtku).

Jedno z možných patofyziologických vysvětlení tohoto účinku na ovlivnění lymfatické nedostatečnosti přinesla studie, jejímž cílem bylo zhodnotit vliv kombinace výtazku z *Ruscus*, hesperidin methylchalkonu a kyseliny askorbové (Cyclo 3 Fort) na kontrakci hladkých svalů ve stěnách lymfatických cév a porozumět tak lymfotonické aktivitě tohoto léku.

Autoři studie in vitro vpravili kombinaci výtazku z *Ruscus*, hesperidin methylchalkonu a kyseliny askorbové (Cyclo 3 Fort)

v různých koncentracích do LSMCs (lymphatic smooth muscle cells), tedy do buněk hladké svaloviny uložených ve stěnách lymfatických cév. Pomocí mikroskopické analýzy fluorescence emitované specifickým barvivem citlivým na Ca^{2+} hodnotili mobilizaci vápníku v tomto typu svalových buněk a tím i vliv na kontraktilitu stěny lymfatické kapiláry.

Ke studii byla užita tkáň kultivovaná z hladké svaloviny lymfatických uzlin odebraných 54letému zdravému muži.

Ke studovaným buňkám LSMCs byla ve ztrojeném pokusu přidána kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve čtyřech různých koncentracích (0,1; 0,3; 1; 3 mg/ml). Pokus vedl k statisticky významnému a na koncentraci závislému vzestupu mobilizace vápníku ve svalu v případě koncentrací 1 a 3 mg/ml. Mobilizace vápníku v buňkách hladkého svalu lymfatických cév koreluje s jejich kontraktílní aktivitou. Pohyb lymfy je závislý na celé řadě fyziologických procesů, mezi nimi i na kontrakci hladké svaloviny lymfatických cév.

Studie prokázala stimulační účinek kombinace *Ruscus* + HMC + AA (Cyclo 3 Fort) na kontraktilitu hladkého svalstva svalových buněk lymfatických cév. Tyto výsledky mohou pomoci vysvětlit klinickou účinnost tohoto přípravku na zmenšení otoku.⁹

Efekt extraktu z *Ruscus aculeatus* na zánět

Hypoxie endotelu cév vede k vyšší adhezenci neutrofilů k endotelu cévy a jejich aktivaci. Aktivované leukocyty uvolňují volné radikály a proteázy, které jsou schopny degradovat extracelulární matrix. Hypoxií aktivované buňky endotelu také vylučují růstové faktory, které vedou k proliferaci buněk hladkého svalstva cév.¹³

Bouaziz et al. ve své studii studovali efekt extraktu z *Ruscus aculeatus* a hesperidin methylchalconu na aktivaci endoteliálních buněk při hypoxii, což napodobuje stázu krve v žilách.¹²

Zjistili, že extrakt z *Ruscus aculeatus* je schopen inhibovat aktivaci endoteliálních buněk vyvolaných hypoxií. Podávání vedlo k poklesu obsahu ATP, poklesu aktivace fosfolipázy A2 i následného zvýšení adherence neutrofilů. Maximální ochrana bylo dosaženo při koncentraci 50 μ g/ml. Hesperidin methylchalcon měl pomocný účinek při snižování obsahu ATP.¹²

Úleva od symptomů CVD a kapilaroskopické hodnocení

Prospektivní multicentrická otevřená studie zahrnuje pacienty s chronickou žilní insuficiencí, u kterých byl hodnocen efekt venofarmakem (kombinace *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcon, kyselina askorbová) na symptomatologii CVD při současném vyhodnocení účinku na úrovni kapilár pomocí kapilaroskopického vyšetření.

Ve studii bylo zahrnuto celkem 124 pacientů (z toho 109 žen) průměrného věku 52,5 roku. U pacientů byly vyhodnoceny

symptomy CVD, určena třída CEAP a byli ambulantně léčeni pomocí venofarmaka po dobu 8 týdnů. Terapie byla představena dvěma kapslemi denně přípravku složeného z 150 mg výtažku *Ruscus aculeatus*, 150 mg hesperidin methylchalconu a 100 mg kyseliny askorbové. Každé dva týdny bylo provedeno kapilaroskopické vyšetření.

Na počátku léčby udávalo 79 % pacientů bolest, 85 % pocit těžkých nohou, 74 % křeče a 82 % edém dolních končetin. Již po dvou týdnech byly symptomy významně sníženy na 20 % (bolest), resp. 12 % (pocit těžkých nohou), resp. 8 % (křeče), resp. 14 % (otok). Snižování symptomů bylo provázeno zřetelnými a signifikantními morfoloogickými změnami sledovaných kapilár.⁷

Metaanalýza studií s ohledem na snížení symptomů CVD při léčbě Cyclo 3 Fort

V roce 2003 byla publikována rozsáhlá metaanalýza 20 klinických, placebem kontrolovaných randomizovaných a dvojitě zaslepených studií a současně 5 randomizovaných studií s neplacebovým komparátorem a 6 jednoramenných studií se samotným přípravkem Cyclo 3 Fort. Celkově byly k dispozici pro tuto metaanalýzu údaje od 10 246 pacientů.

Cílem metaanalýzy bylo vyhodnotit vliv tohoto venofarmaka na snížení symptomů CVD.

Na stupnici závažnosti příznaků, kde 0 odpovídá absenci příznaků a 3 body znamenají závažné příznaky, bylo kvantifikováno, že terapie přípravkem Cyclo 3 Fort významně snižuje bolest (o $0,44 \pm 0,12$ bodu), křeče (o $0,26 \pm 0,08$ bodu), pocit tíhy nohou (o $0,53 \pm 0,11$ bodu) a parestazie (o $0,29 \pm 0,10$ bodu) oproti placebo. Potvrzeno bylo také signifikantní snížení venózní kapacity (o $0,70 \pm 0,19$ ml/100 ml). Numerické, ale nikoliv signifikantní bylo snížení závažnosti edému (o $0,43 \pm 0,20$ bodu) a snížení obvodu lýtky (o $0,73 \pm 0,37$ cm) a kotníku (o $1,17 \pm 0,83$ cm).⁴

Nová metaanalýza randomizovaných klinických studií

Stavros K. Kakkos a Francois A. Allaert vypracovali v roce 2017 novou metaanalýzu klinických studií sledující vliv Cyclo 3 Fort na zlepšení otoku a symptomů CVD u pacientů s tímto onemocněním. Do metaanalýzy zahrnuli pouze dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie a sledovali předem vybrané a dobře definované žilní symptomy tohoto onemocnění.

V metaanalýze bylo zahrnuto 10 klinických studií s celkem 719 pacienty. Jednalo o nemocné s CVD třídy CEAP 2–5 (nejčastěji ovšem 3–4). Délka trvání studií byla různá, nejčastěji 4–12 týdnů. Kompresní terapie byla ve studiích nejčastěji nepovolena nebo nebylo užití specifikováno (s výjimkou dvou studií). Subjektivní příznaky byly hodnoceny nejčastěji pomocí vizuální analogové škály, obvody končetiny a otok byly měřeny většinou objektivním způsobem.

Ve srovnání s placebem Cyclo 3 Fort v kvalitativním hodnocení signifikantně zlepšoval sedm předem definovaných symptomů CVD – bolest, pocit těžkých nohou, únavu, pocit otoku, křeče, svědění a parestezie.

Při kvantitativním hodnocení bylo riziko výskytu těchto symptomů relativně sníženo: bolest o 65 % (RR 0,35; $p = 0,01$), pocit těžkých nohou o 74 % (RR 0,26; $p < 0,00001$), pocit otoku o 47 % (RR 0,53; $p < 0,0001$), parestezie o 73 % (RR 0,27; $p < 0,0001$). Celkově byly symptomy sníženy relativně o 59 % (RR 0,41; $p = 0,002$).

Při hodnocení edému bylo zjištěno, že sledované venofarmakum vedlo k snížení obvodu kotníku i končetiny, při hodnocení pomocí standardizovaného průměrného rozdílu (SMD, Standard Mean Difference) byl obvod kotníku po léčbě Cyclo 3 Fort SMD -0,74 (95% CI -1,01 až -0,47) a objem dolní končetiny SMD -0,61 (95% CI -0,91 až -0,31).⁸

Cyclo 3 Fort a hodnocení kvality života pacientů s CVD

V Latinské Americe byla realizována multicentrická observační jednoramenná prospektivní studie s pacienty s CVD tříd C0s–C3 s cílem vyhodnotit dopad léčby Cyclo 3 Fort na kvalitu života těchto pacientů.

Kvalita života pacientů byla vyhodnocena pomocí dotazníků SF-12 a CIVIQ na počátku a na konci 12týdenního užívání Cyclo 3 Fort. Vyhodnoceny byly také klinické symptomy pacientů.

Faktory, které nejvíce ovlivnily předchozí management CVD u pacientů byly věk, pohlaví, BMI (více než 72 % pacientů mělo nadváhu či obezitu), rodinná anamnéza, fyzická aktivita, expozice teplu, zvedání těžkých břemen, profese a klinické charakteristiky.

Všechny klinické příznaky CVD byly na léčbě zlepšeny s pozitivní korelací s třídou CEAP a BMI.

Zásadním zjištěním studie bylo zlepšení skóre SF-12 v oblasti fyzické a psychologické, a to ve všech ve studii zastoupených třídách CVD dle CEAP. Skóre CIVIQ se v průběhu studie významně zlepšovalo a zlepšení korelovalo s věkem a třídou CEAP.^{10,11}

Medikamentózní léčba chronické žilní insuficience se opírá o skupinu přípravků označovaných nejčastěji jako venoaktivní látky či venofarmaka. Mezi nimi má své nezastupitelné místo také kombinovaný přípravek spojující extrakt z *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcon a kyseliny askorbové pro svůj prokázaný účinek na symptomy žilní insuficience, zahrnující bolest, tíhu, únavu, pocit otoku, křeče, parestezie a otok dolních končetin.^{16–18}

Literatura

1. Bencsik, T., Balázs, V. L., Farkas, A. et al. Herbal drugs in chronic venous disease treatment: an update. *Fitoterapia* 179: 106256, 2024.
2. Rudofsky, G. Effect of Ruscus extract on the capillary filtration rate. *Fortschr Med* 107, 19: 55–58, 1989.
3. Jäger, K., Eichlisberger, R., Jeanneret, Ch., Lobs, K. H. Pharmacodynamic effects of Ruscus extract (Cyclo 3 Fort®) on superficial and deep veins in patients with primary varicose veins. *Clin Drug Invest* 17: 265–273, 1999.
4. Boyle, P., Diehm, C., Robertson, C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 22, 3: 250–262, 2003.
5. Lascasas Porto, C. L., Milhomens, A. L. M., Pires, C. E. et al. Changes on venous diameter and leg perimeter with different clinical treatments for moderate chronic venous disease: evaluation using duplex scanning and perimeter measurements. *Int Angiol* 28, 3: 222–231, 2009.
6. Boyle, P., Diehm, C., Robertson, C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 22: 250–262, 2003.
7. Aguilar Peralta, G. R., Arévalo Gardoqui, J., Llamas Macías, F. J. et al. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *Int Angiol* 26, 4: 378–384, 2007.
8. Kakkos, S. K., Allaert, F. A. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 Fort, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol* 36: 93–106, 2017.
9. Monjotín, N., Tenca, G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microvascular Research* 139, 104274, 2022.
10. Guex, J. J., Avril, L., Enrici, E. et al. Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of Ruscus aculeatus and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). *Int Angiol* 29, 6: 525–532, 2010.
11. Guex, J. J. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder – impact of oral Ruscus aculeatus-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment – QUALITY study. *Phlebology* 4, 4: 157–165, 2009.
12. Bouaziz, N., Michiels, C., Janssens, D. et al. E Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 18, 4: 306–312, 1999.
13. Michiels, C., Arnould, T., Thibaut-Vercauysen, R. et al. Perfused human saphenous veins for the study of the origin of varicose veins: role of the endothelium and of hypoxia. *Int Angiol* 16, 2: 134–141, 1997.
14. Cyclo 3 Fort 150 mg/150 mg/100 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 30. 10. 2024]
15. Lichota, A., Gwozdziński, L., Gwozdziński, K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* 176: 68–91, 2019.
16. Hirmerová, J. Farmakologická terapie symptomů chronického žilního onemocnění dolních končetin. *Interní Med* 20, 5: 227–232, 2018.
17. Slíva, J. Terapeutické využití léčivého přípravku Cyclo 3 Fort u stavů s malou funkcí žilní stěny. *Med praxi* 17, 5: 341–344, 2020.
18. Karetová, D., Roztočil, K., Vlachovský, R. Léčba chronického žilního onemocnění. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Praha: ČLS JEP, 2023.

Otok dolních končetin a terapie MPFF

Nová metaanalýza klinických studií

Otok u chronického žilního onemocnění (CVD) vzniká primárně na základě zvýšeného žilního tlaku. Žilní hypertenze vede ke zvýšené extravazaci pomocí zvýšeného hydrostatického tlaku, k porušení funkce endotelu, zvýšené propustnosti endotelu a prozánětlivé aktivitě endotelu.

Chronické žilní onemocnění je nejčastější příčinou otoků na dolních končetinách. V naší zemi se předpokládá, že se CVD vyskytuje asi u 40–60 % dospělých. Otok je přítomen u nemalé části z nich (podle různých zdrojů u 25–75 %).^{1,11–13}

Mezinárodní i národní guidelines diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění doporučují užívání venofarmak ve všech stádiích symptomatického žilního onemocnění, a to jak samostatně, tak v kombinaci s dalšími léčebnými postupy. Při preskripci je třeba vycházet z existující evidence účinku, která je u jednotlivých přípravků rozdílná. Schopnost ovlivnit jednotlivé symptomy CVD (bolest, tíha, únava, pocit otoku, křeče, parestezie, pruritus, otok) je u různých přípravků různá a má význam jich analyzovat a zkoumat v klinické praxi.^{11,12}

Nově byla publikována zajímavá metaanalýza klinických studií, která hodnotila vliv podávání mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF, Detralex) na otok a pocit otoku dolních končetin. K dispozici máme starší metaanalýzu studií, které sledovaly vliv různých venoaktivních látek na snížení obvodu kotníku. V deseti analyzovaných randomizovaných kontrolovaných studiích byl hodnocen vliv MPFF, hydroxyethylrutosidu, extraktu z Ruscusu a diosminu. Všechny venoaktivní látky snižovaly obvod kotníku, nejúčinnější byla MPFF (snížení obvodu kotníku o $0,8 \pm 0,53$ cm), která byla signifikantně účinnější než ostatní léčebné modalit.²

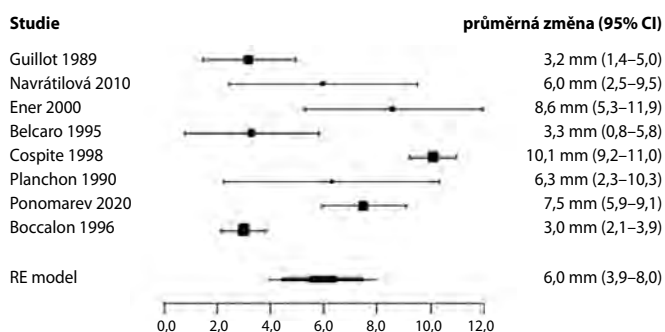
Nedávno publikovaná metaanalýza Rabe et al. (2023) se zaměřila na analýzu výsledků studií věnovaných vlivu MPFF na otok dolní končetiny s tím, že zahrnula všechny dostupné studie bez ohledu na jejich design, tedy studie intervenční i neintervenční, randomizované i nerandomizované. Vyloučeny byly studie, v nichž byli zařazeni pacienti s vředy dolních končetin. Výběrová kritéria naplnilo celkem osm studií, z nichž pět randomizovaných, hodnotících vliv MPFF na otok dolní končetiny. Jednalo se o studie provedené ve Francii, Itálii, České republice, Turecku a Rusku. Užitá dávka MPFF činila 1 000 mg denně. Tyto studie zahrnuly celkem 1 635 pacientů, převážně žen (89 %), průměrného věku 47 let.

Výsledky metaanalýzy

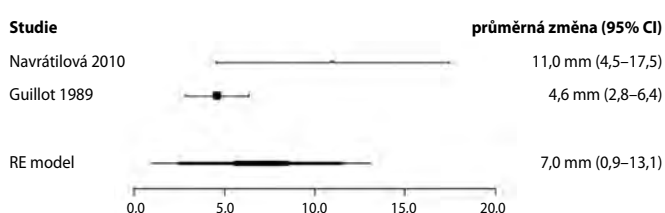
Obvod kotníku po dvouměsíčním podávání MPFF v dávce 1 000 mg byl hodnocen v celkem šesti z těchto studií (zahrnuto 1 274 končetin). Průměrné snížení obvodu kotníku činilo 6 mm (95% CI 3,6–8,4 mm; $p < 0,001$). Dvě ze studií hodnotily obvod kotníku i po nejméně šestiměsíční terapii, průměrný pokles obvodu kotníku po nejméně šestiměsíční terapii činil 7,0 mm (95% CI 0,9–13,1 mm; $p = 0,024$). Viz obr. 1, 2.

Změna obvodu lýtek po dvou měsících léčby MPFF byla hodnocena ve třech studiích (reprezentovaly 427 nohou). Bylo pozorováno významné snížení obvodu lýtka, v průměru o 5,7 mm (95% CI 2,8–8,6 mm; $p < 0,001$). Viz obr. 3.

Obr. 1: Efekt MPFF na otok kotníku při krátkodobém sledování (2 měsíce)¹

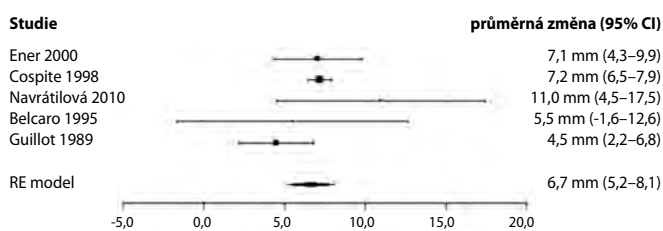


Obr. 2: Efekt MPFF na otok kotníku při dlouhodobém sledování (≥ 6 měsíců)¹



Tři ze studií se věnovaly také pocitu otoku nohou u pacientů. Studie využily různé kvantitativní škály vyjadřující přítomnost pocitu otoku (v jednom případě kvalitativní – zhoršil/nezměnil/zlepšil). Kvantitativní škály byly autory analýzy kombinovány a analyzovány jako standardizovaná průměrná odchylka (SMC). SMC v pocitu otoku po dvou měsících léčby ukázala významné snížení o 2,5 bodu (95% CI 0,2–4,2; $p < 0,01$). Obdobné výsledky byly dosaženy, pokud bylo analyzováno snížení pocitu otoku ve studiích bez ohledu na délku sledování (tedy od počátku do konce studie bez ohledu na délku studie), viz. obr. 4.

Obr. 3: Efekt MPFF na otok lýtky (bez ohledu na délku sledování)¹

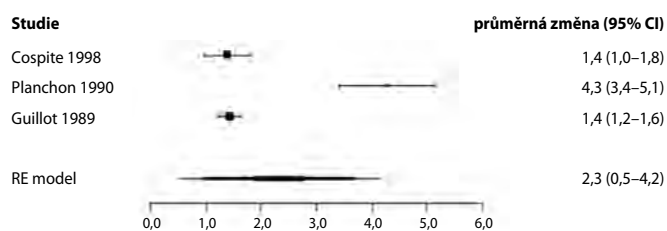


Výsledky této metaanalýzy ukazují, že MPFF je účinná při snižování obvodu kotníků i lýtek, stejně jako pocitu otoku u pacientů s chronickou žilní nemocí, a to jak v krátkodobém (2 měsíce), tak dlouhodobém podávání. Efekt terapie nastává brzy po zavedení léčby a přetrvává. Navzdory značené heterogenitě zařazených studií – zahrnuty byly randomizované i nerandomizované studie, efekt byl prokázán bez ohledu na užitý design studie.

Literatura

1. Rabe, E., Blanc-Guillemaud, V., Onselae, M.-B. et al. Reduction of lower-limb edema in patients with chronic venous disease by micronized purified flavonoid fraction: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Angiol* 42, 6: 488–502, 2023.
2. Allaert, F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 31, 4: 310–315, 2012.
3. Guillot, B., Guilhou, J. J., de Champvallins, M. et al. A long term treatment with a venotropic drug. Results on efficacy and safety of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 8, Suppl 4: 67–71, 1989.
4. Navrátilová, Z. Efficacy of 6 month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous edema. *Phlebolympology* 17, 3: 137–143, 2010.
5. Ener, B. K. Dorsal pedal venous oximetry for assessing treatment of chronic venous insufficiency: effects of Daflon 50 mg. *Vasc Surg* 34, 1: 43–49, 2000.

Obr. 4: Efekt MPFF na pocit otoku (bez ohledu na délku sledování)¹



6. Belcaro, G., Cesarone, M. R., de Sanctis, M. T. et al. Laser Doppler and transcutaneous oxymetry: modern investigation to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp* 15, Suppl. 1: 45–49, 1995.
7. Cospite, M., Dominici, A. Advantages of micronisation of Daflon 500 mg compared with a simple diosmine in the treatment of venous insufficiency. Double blind study. *Phlebologie* 51, 2: 243–247, 1998.
8. Planchon, B. Venous insufficiency and Daflon 500 mg. *Arteres Veines* 9, 4: 376–380, 1990.
9. Ponomarev, E. A., Strepetov, N. N., Sotnikov, I. E. et al. Use of Detravenol in treatment of chronic venous insufficiency of lower limbs. *Angiol Sosud Khir* 26, 2: 95–102, 2020.
10. Boccalon, H. S., Salvadori, C., Benedittini, D. et al. Therapeutic equivalence of two dosage forms of a micronized flavonoid fraction in patients with chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res Clin Exp* 57, 10: 757–766, 1996.
11. Karetová, D., Roztočil, K., Vlachovský, R. et al. Léčba chronických žilních chorob. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. 2023. (online: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/odborné%20info/CAS_CVD_Guidelines_2023.pdf) [cit. 11. 8. 2024]
12. Karetová, D., Vlachovský, R., Vojtišková, J. et al. Chronická žilní onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2024. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2024.
13. Ambrož, D. Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin. *Vnitř Lék* 68, 3: 181–184, 2022.

**Více informací o problematice CVD
naleznete v rozsáhlém tematickém modulu**

Co je nového v oblasti CVD?



navštivte

www.kazuistiky.cz

Studie ORION-8

Inklisiran potvrdil efektivitu a bezpečnost v dlouhodobé perspektivě

Inklisiran patří mezi nová, velmi účinná hypolipidemika. O principu jeho působení jsme již podrobněji psali v minulosti.³⁻⁵ V principu zabraňuje vzniku PCSK9 specificky uvnitř hepatocytu regulovanou degradací příslušné mRNA. Tím se liší od stávajících inhibitorů PCSK9, které extracelulárně blokují již vytvořený PCSK9. Důsledkem je zvýšené vychytávání LDL cholesterolu játry a snížení jeho hladiny v krevním oběhu.

V České republice je inklisiran dostupný jako přípravek Leqvio a je indikován u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, a to buď v kombinaci s maximálními tolerovanými dávkami statinů (ev. statinu + dalšího hypolipidemika), nebo i bez podání statinu, pokud je statin nesnášen nebo není tolerován, v případě, že není dosahováno cílů pro hladiny LDL cholesterolu.¹⁰ Úhradová omezení preskripce podrobně vymezují pacienty, u kterých je přípravek hrazen (riziko pacienta, podmínky intolerance statinů, spolupráce pacienta a ne/dosahované metabolické cíle)¹¹, v praxi je přípravek podáván poprvé v tříměsíčním intervalu a následně každých šest měsíců s tím, že aplikace probíhá na zdravotnickém pracovišti ambulantních specialistů, a je hrazen v režimu ZULP (zvlášť účtovaný léčivý přípravek). Předepisovat jej mohou ambulantní specialisté řady odborností, mj. diabetologové, endokrinologové, kardiologové, angiologové, neurologové a pochopitelně i lékaři specializovaných pracovišť pro léčbu hyperlipoproteinemie.¹¹

Metaanalýza klinických studií fáze III klinického zkoušení s akronymy ORION-9, ORION-10 a ORION-11, která zahrnuje 3 660 pacientů, ukázala účinnost na snížení LDL cholesterolu o 51 % ve srovnání s placebem, a to u pacientů již léčených vysokými dávkami statinů.⁶⁻⁸

První dlouhodobé poznatky k bezpečnosti a účinnosti terapie inklisiranem přinesla studie ORION-3, což byla otevřená studie s trváním čtyři roky, která byla prodloužením studie II. fáze klinického zkoušení (ORION-1). Toto zkoušení přineslo zkušenosti na populaci 233 pacientů s průměrnou dobou sledování 570 dní. I po čtyřech letech kontinuální léčby inklisiranem trval pokles LDL cholesterolu v průměru o 44,2 % a trvala i výborná tolerance léčby.⁹

Zcela nedávno byly publikovány výsledky studie ORION-8, která přinesla data z **dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti terapie inklisiranem na velkém počtu pacientů**. Nově jsou tak dostupné informace reprezentující více než 12 000 pacient-roků užívání inklisiranu.^{1,2}

Mezinárodní multicentrická studie ORION-8 byla prodloužením studií fáze II (ORION-3) i fáze III klinického zkoušení (ORION-9, ORION-10, ORION-11). Byla realizována v 268 klinických centrech 13 zemí Evropy a Ameriky.

Zařazeno bylo 3 275 pacientů s aterosklerotickým kardiova-

skulárním onemocněním (ASCVD) nebo vysokým rizikem tohoto onemocnění představovaným přítomností diabetes mellitus 2. typu, familiární hypercholesterolemií, nejméně 20% desetiletým rizikem KV příhody podle hodnocení na základě Framinghamského skóre nebo heterozygotní familiární hypercholesterolemií a zvýšeným LDL cholesterolem. Ať již v původních studiích dostávali pacienti placebo, nebo inklisiran, ve studii ORION-8 pokračovali v otevřeném režimu a všichni užívali inklisiran v dávce 300 mg jednou za šest měsíců (nově převedení pacienti na inklisiran obdrželi druhou dávku přípravku v souladu s SPC již po třech měsících od první dávky).

Primárním endpointem studie byl zvolen podíl pacientů, kteří dosáhnou na konci studie předem definovaného cíle v hodnotě LDL cholesterolu (s ohledem na jejich riziko), konkrétně hodnotu pod 1,8 mmol/l u pacientů s přítomným ASCVD a hodnotu pod 2,6 mmol/l u pacientů v riziku. Vzhledem k tomu, že cílové hodnoty LDL cholesterolu se v terapeutických guidelineech v průběhu trvání studie zpřísnily, bylo následně vyhodnoceno také dosažení nových cílů, tedy hodnoty LDL cholesterolu pod 1,4 mmol/l, resp. pod 1,8 mmol/l. Mezi sekundárními cíli hodnocení efektivity inklisiranu byla také relativní i absolutní změna hodnoty LDL cholesterolu a dalších složek lipidového spektra.

Primárním bezpečnostním endpointem bylo vyhodnocení bezpečnosti a tolerance užití inklisiranu.

Populace pacientů zařazených ve studii ORION-8 byla průměrného věku 64,9 ± 9,9 let (56,5 % pacientů bylo starších 65 let), s převahou mužů (67,7 %). 82,7 % pacientů již mělo v anamnéze ASCVD, tedy přítomnou ischemickou chorobu srdeční, cerebrovaskulární onemocnění nebo onemocnění periferních tepen. Průměrná vstupní hodnota LDL cholesterolu byla 2,9 ± 1,2 mmol/l (u pacientů s přítomnou ASCVD 2,7 ± 1,0 mmol/l, u pacientů v riziku 3,8 ± 1,4 mmol/l). Drtivá většina pacientů byla současně léčena další hypolipidemickou farmakoterapií, nejčastěji statiny ve vysoké dávce (88,6 % pacientů mělo statiny, 68,5 % statiny ve vysoké dávce), případně ezetimibem (16,6 % pacientů). Třetina pacientů měla diabetes mellitus, průměrný BMI činil 30,24 ± 5,76 kg/m². Studie probíhala v době opatření proti onemocnění covid-19, proto nepřekvapí, že to mělo vliv jak na předčasné ukončení u některých pacientů (odvolání souhlasu), tak i na výskyt nežádoucích účinků (nejčastějším bylo onemocnění covid-19 v 13,8 %).

Průměrná doba podávání inklisiranu ve studii ORION-8 byla 2,6 roku (což odpovídá zkušenosti s podáváním v objemu 8 530 pacient-roků), po započtení doby předchozích studií, na něž ORION-8 navazovala, pak šlo o celkovou průměrnou dobu podávání 3,7 roku (tj. 12 109 pacient-roků). Nejdelší získaná zkušenost s podáváním inklisiranu byla v délce 6,8 roku, čtvrtina pacientů ve studii užívala inklisiran po dobu delší než 4,5 roku.

Údaje o účinnosti inkliširanu na snižování/udržení LDL cholesterolu byly vyhodnoceny od 2 731 pacientů. Z nich 78,4 % dosáhlo stanovených cílů LDL cholesterolu, reprezentovaných hodnotou pod 1,8 mmol/l, resp. pod 2,6 mmol/l. Při samostatném vyhodnocení pacientů s již přítomným ASCVD bylo cílové hodnoty LDL cholesterolu (pod 1,8 mmol/l) dosaženo u 79,4 % pacientů a u pacientů v riziku (cíl pod 2,6 mmol/l) pak u 74,3 % pacientů. Průměrná hodnota LDL cholesterolu na konci studie byla $2,7 \pm 1$ mmol/l (ASCVD), resp. $3,8 \pm 1,4$ mmol/l (riziko).

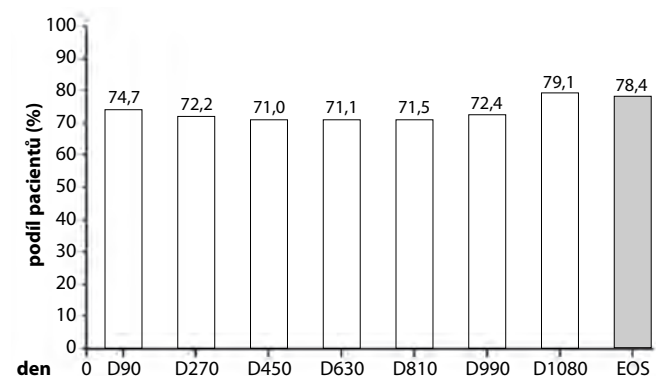
Při hodnocení přísnějších cílů LDL cholesterolu, tj. pod 1,4 mmol/l u pacientů s ASCVD a pod 1,8 mmol/l u pacientů v riziku, bylo tohoto cíle na konci studie dosaženo u 66,3 % pacientů (ASCVD), resp. u 46,6 % pacientů (riziko).

LDL cholesterol poklesl v průběhu studie u celé hodnocené populace v průměru o 1,5 mmol/l, tj. relativně o 49,4 %.

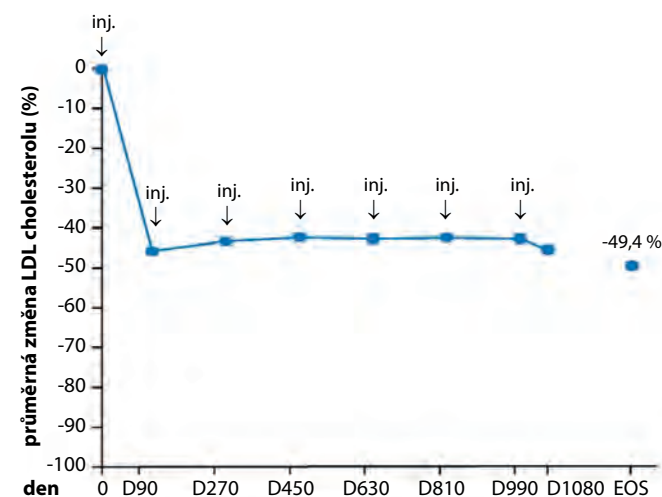
Podrobné analýzy studie ukázaly, že inkliširan dokázal udržet svůj účinek na ovlivnění LDL cholesterolu i v průběhu prodloužení terapie u pacientů, kteří jej již užívali v předchozích studiích. Efekt terapie přesvědčivě ukazuje obr. 4.

Z hlediska bezpečnostních ukazatelů nepřineslo prodloužené podávání inkliširanu žádné nové dodatečné informace o rizicích a nežádoucích účincích této léčby.

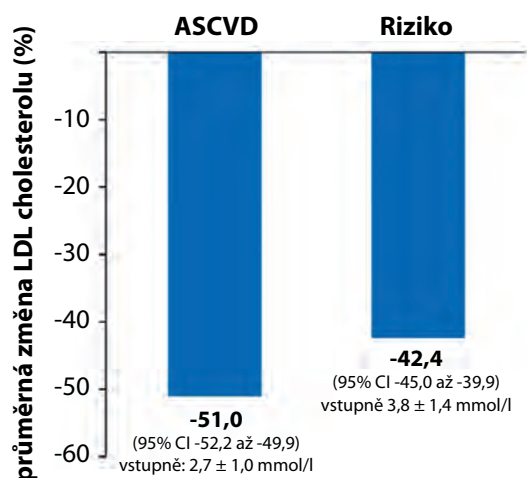
Obr. 1: Podíl pacientů, kteří dosahovali cílové hodnoty LDL cholesterolu¹



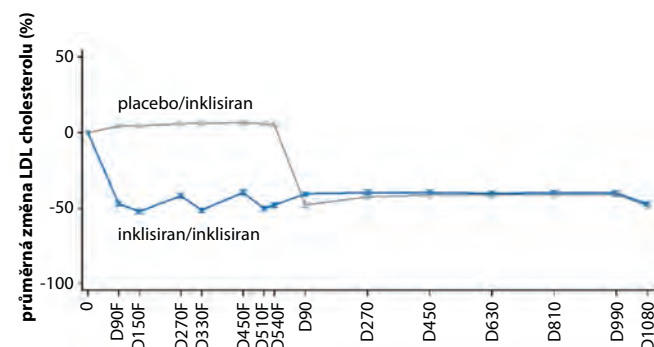
Obr. 2: Změna LDL cholesterolu (%)¹



Obr. 3: Dosažená změna (%) LDL cholesterolu na konci studie¹



Obr. 4: Průměrná změna LDL cholesterolu v rámci studie ORION-8 s rozlišením nově nasazených pacientů¹



Výsledky studie ORION-8 jsou potvrzením efektivity i bezpečnosti inkliširanu na vysokém počtu pacientů v perspektivě dlouhodobé léčby zaměřené na snížení LDL cholesterolu a tím i snižování rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. Wright, R. S., Raal, F. J., Koenig, W. et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res* 120, 12: 1400–1410, 2024.
2. Trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C (ORION-8). NCT03814187. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814187>) [cit. 6. 11. 2024]
3. Leqvio (inkliširan) – novinka v terapii dyslipidemie. *Kazuistiky v angiologii* 10, 1: 36–38, 2023. Leqvio (inkliširan) – novinka v terapii dyslipidemie. *Kazuistiky v diabetologii* 21, 1: 39–41, 2023.
4. Nové studie a nové léky v lipidologii. *Kazuistiky v angiologii* 10, 2: 39–40, 2023.
5. Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inkliširanu u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem. Čtyřleté výsledky studie ORION-3. *Kazuistiky v diabetologii* 22, 1: 36–37, 2024. Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inkliširanu u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem. Čtyřleté výsledky studie ORION-3. *Kazuistiky v angiologii* 11, 2: 17–18, 2024.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ray, K. K., Troquay, R. P. T., Visseren, F. L. J. et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11, 2: 109–119, 2023.
10. Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 6. 11. 2024]
11. Změny v úhradách přípravku Leqvio (inklisiran). *Kazuistiky v angiologii* 10, 3–4: 24, 2023.

anotace

Vilém Rohn, Tomáš Grus et al.

Onemocnění hrudní aorty



Nově vydaná publikace autorského kolektivu patnácti autorů pod vedením editorů doc. MUDr. Viléma Rohna, CSc. a prof. MUDr. Tomáše Gruse, Ph.D. je monografií v pravém slova smyslu. Problematiku onemocnění hrudní aorty probírá opravdu systematicky a od základu. Podrobně mapuje aktuální poznatky z anatomie (vč. embryologických a histologických základů), patofyziologie, užívaných zobrazovacích metod i vlastních onemocnění aorty.

Samostatné kapitoly jsou věnovány výdutím, disekci aorty, poraněním hrudní aorty, akutním aortálním syndromům, koarktaci aorty a aortitidám. Nechybí nejnovější poznatky o terapii těchto onemocnění.

Zcela zásadní předností publikace je vynikající obrazová dokumentace zahrnující jak anatomické ilustrační obrázky a fotografie, tak výstupy ze zobrazovacích vyšetření. Monografie je velmi precizně zpracovaná a napsaná i redigovaná s výjimečnou odbornou erudicí.

Bez pochybností může být skvělým pomocníkem pro každého lékaře, který se potřebuje vyznat v problematice onemocnění aorty, ať již se jedná o kardiology a angiology, chirurgy nebo jakéhokoliv lékaře interních oborů či praktické lékaře.

GRADA Publishing, Praha, 2024, ISBN 978-80-271-3028-3, 195 x 252 mm, 226 stran, vázaná. doporučená cena 599 Kč. V e-shopu vydavatele (www.grada.cz) je k dispozici za zvýhodněnou cenu.

anotace

Jakub Víšek, Vladimír Blaha, Jan Maňák, Zdeněk Zadák et al.

Komplexní přístup k léčbě abdominálních katastrof



Abdominální katastrofou může být celá řada klinických situací – penetrující poranění, cévní postižení, komplikace chirurgických či endoskopických výkonů, důsledek nádoru a další stavy. V případě, že k takové situaci dojde je klíčové zvládnout komplikace tohoto stavu a úspěšně provést pacienta hospitalizací při zajištění jeho metabolických i dalších potřeb.

V rámci III. interní gerontometabolické kliniky FN v Hradci Králové, pracovišti s vysokou úrovní metabolické péče a řadou vynikajících osobností tohoto oboru, vznikla praktická monografie mapující různé aspekty (především) metabolické péče o pacienta se závažným postižením břišní oblasti definované širokým pojmem břišní katastrofa.

Autorský tým zahrnující čtyři hlavní editory a 21 spoluautorů se v nové knize věnuje základům klinické výživy a nutriční podpory, zajištění cévních přístupů, lokální léčbě ran, antibiotické a další farmakologické terapii u pacientů s břišní katastrofou. Samostatné kapitoly jsou věnovány také biochemickým a laboratorním vyšetřením, psychologické podpoře, rehabilitaci nebo paliativní péči.

Knihla je doplněna bohatou obrazovou dokumentací a nejen z odborného, ale i z formálního hlediska je na vynikající autorské i vydavatelské úrovni. Je prakticky zaměřená, proto ji ocení jistě především lékaři v klinické praxi.

Grada Publishing, 1. vydání, 2024, 195 x 252 mm, 208 stran. ISBN 978-80-271-5100-4. Doporučená cena 599 Kč (v e-shopu vydavatele www.grada.cz je k dispozici za zvýhodněnou cenu).

Lymfatický systém

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

O cévách, srdci a v poslední době hojně o trávicí soustavě se hovoří a píše často. Ale lymfatický systém zůstává tak trochu stranou mediální pozornosti. Doporučení, jak o jeho správnou činnost pečovat, není mnoho. Poruchy lymfatického systému přitom mohou velmi potrápít a rady, jak zmírnit obtíže, mají cenu zlata.

Paní Colombová – lymfatický systém

Do lymfatického systému se řadí lymfa, lymfatické kapiláry, větší lymfatické cévy a lymfatická tkáň (lymfatické uzliny, slezina, mandle a brzlík). Lymfatické cévy tvoří úplný okruh, ale jednosměrný systém, protože lymfa proudí pouze jedním směrem – k srdci. Brzlík je v dětství nepostradatelný pro správný vývoj imunitního systému, postupně se však zmenšuje a v dospělosti mizí úplně. Slezina je největším lymfatickým orgánem v těle. Slouží k vyzrávání retikulocytů, dochází zde k produkci a destrukci krevních elementů a sehrává i významnou úlohu v imunitních reakcích organismu.

Lymfatické cévy vrací do krevního oběhu nadbytečné tekutiny, uniklé bílkoviny a jiné vysokomolekulární látky. Proto je lymfatický systém zodpovědný za udržování tkáňové (a plazmatické) objemové homeostázy. Zhoršená lymfodrenáž vede k perifernímu edému (lymfedému) a může tak významně ovlivnit vznik kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze a aterosklerózy.

Lymfa, proudící v lymfatických cévách, se složením podobá krevní plazmě a jejím prostřednictvím jsou odváděny i bakterie, toxiny a alergeny. Síť lymfatických cév je protkána lymfatickými uzlinami, jejichž funkcí je filtrovat lymfu a čistit ji především od mikroorganismů a toxických látek.

Lymfatickými cévami se často šíří rakovinotvorné buňky, proto je dobrá činnost lymfatického systému důležitá i z pohledu určité ochrany před metastatickým šířením.

Lymfatický systém má i funkci nutriční, jelikož do lymfatických cév z trávicího traktu přecházejí tuky, steroidní hormony, vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K), vápník, železo a měď.

V tomto příspěvku se zaměříme na dva problémy spojené s lymfatickým systémem, které mohou být příčinou zhoršené kvality života především žen.

Lymfedém a lipedém

Společným jmenovatelem obou poruch je tzv. hyperosmolární otok (vysokobílkovinný otok), který však vzniká na odlišném patofyziologickém základě. Lymfedém je primárně poruchou lymfatického systému, v případě lipedému se jedná o hyperosmolární otok vznikající na podkladě lipohypertrofie (atypické ukládání podkožní tukové tkáně).

Lymfedém je tedy onemocněním lymfatického systému s městnáním tkáňového moku a vysokoproteinových látek

v mezibuněčné tkáni a podkoží. Etiologicky se dělí na primární a sekundární lymfedém. Příčinou primárního lymfedému je aplázie, hypoplázie nebo hyperplázie miznic. Podle toho, v jakém věku se lymfedém objeví, rozlišujeme lymfedema congenitum (objevuje se od narození do 2 let věku), lymfedema praecox (vyskytuje se nejčastěji od menarché) a lymfedema tarda (postihuje ženy starší 35 let). Lymfedém je častěji diagnostikován u žen než u mužů, a to především z důvodu hormonálních rozdílů.

Sekundární lymfedém bývá zapříčiněn úrazy, onkochirurgickými zákroky nebo radioterapií. Mezi faktory, které zvyšují riziko vzniku, patří vyšší věk, chronický zánět a zvýšený index tělesné hmotnosti.

Rozdíl mezi primárním a sekundárním lymfedém nespočívá pouze v rozdílné etiologii, ale i způsobu šíření otoku. Primární lymfedém v oblasti končetin se šíří od periferie směrem do centra, kdežto sekundární lymfedém začíná pod překážkou a podél toku lymfy se šíří k periférii. Pro lymfedém je typické asymetrické rozložení otoků – většinou se otok týká jen jedné končetiny.

Klinicky se lymfedém projevuje jako otok postižené části těla, zpočátku měkký, později tuhý, bledý. Po zatlačení na oblast otoku se vytváří důlek. Ve tkáni následně vzniká chronický zánět a dochází k fibrózní přestavbě na vazivo. Nemoc často provází pocity napětí, bolestivost nebývá příliš výrazná. Porucha postihuje především dolní končetiny, ale může být i na horních končetinách, genitáliích a obličejí.

Lymfedém provází četné kožní změny, které mohou výjimečně vyústit až v lymfangiosarkom. Pro kožní poškození je charakteristická suchost kůže, hyperkeratóza a bradavičnaté změny kůže. V místě výrazného přetlaku lymfy se v podkoží tvoří puchýřky. Závažnou komplikací jsou mykotické infekce a erysipel. V závažných případech, především u neléčených forem, se lze setkat až s elefantiázou a deformitami končetin. U pacientek s postmastektonickým lymfedémem jsou časté neurologické potíže, opomenout nelze ani výraznou psychickou zátěž.

Lipedém

Lipedém je chronické bolestivé onemocnění podkožní tukové tkáně. Postihuje především ženy, výskyt u mužů je popsán zcela výjimečně. V pozadí vzniku stojí estrogenní hormony, které významně ovlivňují pružnost podkožního vaziva a zvyšují propustnost kapilár. První projevy nemoci se často objevují v sou-

vislosti s hormonálními změnami, jako je puberta, těhotenství nebo menopauza.

Charakteristickým znakem lipedému je nepoměr mezi distribucí tuku v dolní a horní polovině těla. Zatímco horní část zůstává štíhlá, tuk se nadměrně hromadí v oblasti hýždí a dolních končetin. Na rozdíl od lymfedému jsou symetricky zvětšené obě končetiny. Na dolních končetinách je typickým náležením ostré ukončení v oblasti kolen nebo kotníků.

V důsledku hyperplázie (zvětšení počtu) a hypertrofie (zvětšení velikosti) tukových buněk v podkožní vrstvě dochází ke zhoršení látkové výměny, ke stagnaci mezibuněčné tekutiny a toxinů, k útlaku lymfatických a krevních cév, což vede ke vzniku otoků. Nahromaděná tekutina tlačí na nervová zakončení a způsobuje pocit napětí a bolestivost. V postižené tkáni dochází i k zánětlivým změnám, provázeným tvorbou prozánětlivých adipokinů, a k trvalé, byť minimální hypoxii. Hypoxie je příčinou dalšího zvyšování kapilární propustnosti, což má za následek zhoršování otoků a riziko vzniku hematomů a petechií. V terénu uvedených změn dochází k postupné fibrotizaci podkoží a rozvoji deformit. Důsledkem je i sekundární postižení lymfatického systému a rozvoj lipolymfedému.

Léčba

Diagnostika a léčbu lymfedému i lipedému zůstává bohužel neuspokojivá a poskytuje především symptomatologickou úlevu. Mnohdy trvá i řadu let, než je stanovena přesná diagnóza, přestože časná a přesná diagnóza má mimořádný význam pro snížení bolesti, otoků, udržení pohyblivosti a zpomalení progresu nemoci.

Základní terapeutické kroky zahrnují:

- manuální a přístrojovou lymfatickou drenáž,
- kompresivní terapii obinadly a punčochami,
- chirurgickou léčbu,
- farmakoterapii pomocí léků obsahujících proteolytické enzymy,
- pohyb (zdůrazňována je především prospěšnost jógy, pilates, nordic walkingu s bandážemi, plavání),
- dechová cvičení,
- lymfotaping (speciální náplasti používaná na místa, kde není možné dosáhnout komprese jinými metodami),
- péči o kůži (zejména pravidelné promazávání, antimykotická péče, ochrana před poraněním),
- snížení zátěže a úpravu fungování lymfatického systému režimovými opatřeními (vyhýbat se přehřátí, neklást překážky v proudění lymfy – těsné prádlo, prstýnky, sezení s nohou přes nohu apod.) (více v článku Navrátilová – Lymfedém),⁴
- dietoterapii.

Léčba výživou

Ohledně skladby jídelníčku existuje jen málo relevantních informací. Rady z internetu mohou být matoucí až nebezpečné – užívání diuretik, pití destilované vody, alkalizující diety či nízkobílkovinné diety.

Dodržování různých diet bývá velmi demotivující a frustrující, jelikož lipedém vykazuje značnou rezistenci vůči dietním

restrikcím i intenzivní pohybové aktivitě. Navíc, případný úbytek hmotnosti se týká horní části těla, což má za následek zvýšenou asymetrii a další tělesné dysmorfie. U řady žen je pak jako následek opakovaných neúspěchů popisována rezignace, mnohdy ústící v psychogenní přejídání a další nárůst hmotnosti.

Vztah obezity a lipedému/lymfedému je zde velmi těsný. Udává se, že více než 50 % nemocných s lipedémem je obeznic, přičemž sekundární lymfedém je často přímým důsledkem obezity. Obezita je tedy komorbidita, která zvyšuje riziko sekundárního lymfedému a představuje negativní prognostický faktor. Podstatné však je, že jak obezita, tak lipedém/lymfedém vedou k chronickému zánětu, a to nezávisle na sobě.

V diferenciální diagnostice je nutné využívat vedle stanovení BMI i metody určující skladbu těla, jako je BIA (bioimpedanční analýza)/nebo DEXA (duální rentgenová absorpciometrie).

U žádné diety nebyla prokázána jasná účinnost, specifické dietní typy však mohou pomoci při zlepšení edematózního stavu. Z literárních zdrojů vyplývá, že v léčbě se uplatňuje především protizánětlivá a nízkosacharidová strava. Účinnost protizánětlivé stravy je popisována zejména u lymfedému, v případě lipedému jsou zmiňovány nízkosacharidové/ketogenní diety.

Protizánětlivá dieta

Charakter protizánětlivé diety má jak středomořská, tak tzv. nordická strava. Je po ní typické vysoké zastoupení omega-3 mastných kyselin, antioxidantů působících látek a vyřazení vysoce zpracovaných potravin.

Znaky protizánětlivé stravy:

- Energetický příjem nastaven tak, aby byla energetická bilance vyrovnaná, popř. vedla k optimalizaci hmotnosti.
- Důraz na pestrou stravu s vysokým zastoupením rostlinných potravin (ovoce, zelenina, celozrnné obiloviny, luštěniny). Celozrnné obiloviny mají být konzumovány denně.
- Z oblasti zeleniny je zdůrazňován pozitivní vliv zelené listové a brukvovité zeleniny, z ovoce drobné plody (maliny, borůvky, jahody, rybíz). Vlákna přítomná v ovoci a zelenině vede ve střevě k tvorbě mastných kyselin s krátkým řetězcem, které vykazují protizánětlivou aktivitu.
- Omezení příjmu cukrů a sacharidových potravin s nízkým obsahem vlákniny a vysokým stupněm zpracování (bílé pečivo, rýže).
- Vyřazení fast foodu, ultra zpracovaných potravin, vaření z čerstvých potravin.
- V rámci pitného režimu se vyhýbat slazeným nápojům, základem pitného režimu má být voda.
- Velmi důležitá je změna spektra přijímaných mastných kyselin – co nejméně nasycených mastných kyselin a trans nasycených tuků, navýšení příjmu omega-3 mastných kyselin, vhodný poměr mezi omega-3 a omega-6 mastnými kyselinami).
 - V praxi to znamená preferovat jen libové maso, červené a sekundárně zpracované maso nahrazovat masem drůbežím a rybím.
 - Ryby by měly být konzumovány 2–3× týdně.
 - Zařazovat do jídelníčku ořechy a semena obsahující

omega-3 mastné kyseliny (vlašské ořechy, dýňová semena, řepkový olej).

- Máslo a smetanové mléčné výrobky a vysokotučné sýry nahrazovat rostlinnými tuky a nízkotučnými mléčnými výrobky.
- Nepoužívat sádlo, slunečnicový a kukuřičný olej, vyhýbat se produktům obsahujícím tropické oleje (kokosový a palmový olej).
- Zajistit dostatečný příjem vitamínů (především vitaminy skupiny B, beta karoten, vitaminy A, C, D a E) a minerálních látek (selen, zinek, hořčík).
- Dbát na vysoký příjem látek s antioxidačním a protizánětlivým účinkem (cibule, česnek, rozmarýn, kurkuma, zázvor, šafrán, pepř, tymián, oregano, hřebíček), kvalitní čaj, káva, čokoláda.
- Důležité je omezit příjem soli a solených potravin, kofeinu a alkoholu.

Zajímavý je pohled na problematiku přijímaných tuků. Poměr mezi omega-6 a omega-3 PUFA (Polyunsaturated Fatty Acids; polynenasycené mastné kyseliny) by měl být 5 : 1 (realita 15 : 1). Proč je to tak důležité? Z omega-3 PUFA se tvoří prostaglandiny a leukotrieny 3. a 5. třídy, z omega-6 PUFA prostaglandiny a leukotrieny 2. a 4. třídy. Obě skupiny se od sebe významně odlišují svými účinky. Látky vznikající z omega-3 PUFA působí protizánětlivě, protisrážlivě a bronchodilatačně, kdežto působky vznikající z omega-6 PUFA fungují prakticky opačně (prozánětlivě, bronchokonstrikčně a protromboticky).

Z omega-3 PUFA má zásadní význam kyselina eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA). Částečně vznikají z kyseliny alfa-linolenové (ALA), nicméně účinnost přeměny je velmi slabá. ALA se přirozeně vyskytuje v rostlinných olejích (řepkový, lněný) a ořeších (vlašské ořechy), ale jak již bylo zmíněno, účinnost přeměny na EPA a DHA je nízká. DHA a EPA najdeme v rybím tuku, jelikož ryby dokáží ALA z mořských řas a krilu na rozdíl od člověka vytvořit. Odtud tedy plynou doporučení – jezte ryby 2× týdně.

Jako minimální denní příjem pro EPA + DHA je 250 mg. Tato doporučení lze naplnit denní konzumací:

Losos	10–20 g
Sleď konzerva	6–10 g
Makrela	5–15 g
Sardinky	6–10 g
Tresčí játra	2 g

Studie však ukazují, že pro dosažení významně protizánětlivého efektu je třeba příjem DHA a EPA zvýšit na 2 g/den. Těto mety je možné dosáhnout pouze suplementací.

Nízkosacharidová/ketogenní strava

Nízkosacharidová, resp. ketogenní dieta je charakterizována snížením příjmu sacharidů na 30–50 g/den a navýšením příjmu bílkovin na 1,2–1,4 g/kg tělesné hmotnosti/den. Tuky hradí až 70 % z celkového energetického příjmu, přičemž je kladen důraz na optimální zastoupení mastných kyselin. Zvláště přínosné se ukazují tzv. VLCKD (very low calorie ketogenic diet) diety,

kteří omezují energetický příjem na 700–800 kcal/den.

Některé studie^{13,14} ukazují, že dodržování nízkosacharidové diety je spojeno se snížením bolesti, otoků, redukcí hmotnosti a zlepšením kvality života. Podle polské studie z roku 2022 se i zlepšily disproporce mezi dolní a horní polovinou těla.¹³ Studie z roku 2023 zdůrazňuje zmírnění zánětu.¹⁶

Na druhou stranu tu jsou možná rizika vyplývající z možného nedostatku živin a některých nutričních látek (např. vláknina, vitaminy B skupiny).

Závěr

Vzhledem k chronicitě lymfedému i lipedému je důležité najít způsob stravování, který bude dlouhodobě únosný a zároveň individuálně nastavený. Jako pravděpodobně nejúčinnější se ukazuje kombinace nízkosacharidové diety s rysy středomořské stravy. Důležitou součástí léčby je pravidelná fyzická aktivita, péče lymfologa, psychoterapie a podpora nutričního terapeuta či nutričního specialisty.

Literatura a odkazy

1. Lymfatický systém: co to je? NZIP, 2023. (online: <https://www.nzip.cz/clanek/938-lymfaticky-system-co-to-je>)
2. Vojáčková, N. Aktuální pohled na léčbu lymfedému. *Dermatol praxi* 15, 1: 5–10, 2021. (online: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2021/01/01.pdf>)
3. Zajícová, S. Lymfedém – novinky v léčbě. *Dermatol praxi* 10, 1: 28–31, 2016. (online: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2016/01/07.pdf>)
4. Navrátilová, Z. Lymfedém. (online: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-dermatologie/2018-3-22/lymfedem-106513>)
5. Lipedém. CPM. (online: <https://www.cpm.cz/lecba/lipedem/>)
6. Krzyściak, W., Kózka, M. Generation of reactive oxygen species by a sufficient, insufficient and varicose vein wall. *Acta Biochim Pol* 58, 1: 89–94, 2011.
7. Lymfatický systém – systema lymphatica. In: Hanzlová, J., Hemza, J. *Základy anatomie*. (online: https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/zaklady_anatomie/zakl_anatomieIII/pages/lymfaticky_system.html)
8. Trojan, S. et al. *Lékařská fyziologie*. Paha: Grada Publishing, 1996.
9. Bittar, S., Simman, R., Lurie, F. Lymphedema: A practical approach and clinical update. *Wounds* 32, 3: 86–92, 2020.
10. Bonetti, G., Dhuli, K., Michelini, S. et al. Dietary supplements in lymphedema. *J Prev Med Hyg* 63, 2 Suppl. 3: E200–205, 2022.
11. Kunzová, M. Optimalizace výživy pro léčbu lipedému – nové cesty ke zlepšení kvality života. *Čas Lék čes* 162: 248–250, 2023. (online: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2023-6-1/optimalizace-vyzivy-pro-lecbu-lipedemu-nove-cesty-ke-zlepseni-kvality-zivota-135890/download?hl=cs>)
12. Kruppa, P., Georgiou, I., Biermann, N. et al. Lipedema – pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 117, 22–23: 396–403, 2020.
13. Jeziorek, M., Szuba, A., Kujawa, K., Regulska-Ilow, B. The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate-carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema. *Diabetes Metab Syndr Obes* 15: 2545–2561, 2022.
14. Keith, L., Seo, C. A., Rowsemitt, C. et al. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Med Hypotheses* 146: 110435, 2021.
15. Benda, K. Lymfedém končetin v ordinaci praktického lékaře. *Med Pro Praxi* 6: 276–279, 2006. (online: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2006/06/05.pdf>)
16. Verde, L., Camajani, E., Annunziata, G. et al. Ketogenic diet: a nutritional therapeutic tool for lipedema? *Curr Obes Rep* 12, 4: 529–543, 2023.
17. Verde, L., Dalamaga, M., Capó, X. et al. The antioxidant potential of the mediterranean diet as a predictor of weight loss after a very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in women with overweight and obesity. *Antioxidants (Basel)* 12, 1: 18, 2022.

Henry Norman Bethune

(30. 3. 1890 – 12. 11. 1939)

Kapitoly z historie

Kanadský lékař Henry Norman Bethune je ve světové medicíně znám zejména tím, že byl prvním lékařem, který prováděl transfúze krve přímo na bojišti.

Narodil se v rodině duchovního v kanadském městě Gravenhurst v provincii Ontario. Rodina se často stěhovala, ale na letní prázdniny se vracela do jeho rodného města k jezerům, na nichž se malý Norman stal výborným plavcem a zamiloval se do okolní přírody. Chodil do škol v celé řadě měst – do vyšší školy v Owen Soundu a na univerzitu v Torontu. Na studia medicíny si musel vydělávat – roznášel noviny, pracoval jako číšník v univerzitní jídelně, ale také jako drvoštěp, topič na parníku, učitel i jako reportér v novinách.

Rok před tím, než ukončil vysokoškolská studia, vstoupila Kanada do první světové války. Norman se přihlásil jako dobrovolník do armády a odjel jako nosič raněných s polním lazaretem do Francie na frontu. Byl zde vážně raněn střepinou šrapnelu do levého stehna a příštích deset měsíců strávil ve francouzských a anglických nemocnicích, aby se poté jako válečný invalida vrátil do Kanady, kde dokončil na torontské univerzitě studia medicíny. Po promoci odmítl místo praktikanta v jedné vojenské nemocnici v Torontu a vstoupil do britského námořnictva. Sloužil až do roku 1918 jako chirurg na lodi Pegasus v hodnosti poručíka. Poté byl na vlastní žádost přeložen ke kanadskému leteckému sboru ve Francii, kde rovněž sloužil jako poručík zdravotnické služby. Když skončila první světová válka, bylo mu 28 let.

Po válce se usadil v Anglii, kde nejprve po dobu dvou let sháněl finanční prostředky nákupem uměleckých děl a staro-

Obr. 1: Fotografie dr. Normana Bethuneho (zcela vpravo) s dr. Richardem Brownem za jeho vojenského pobytu v Číně v roce 1938



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

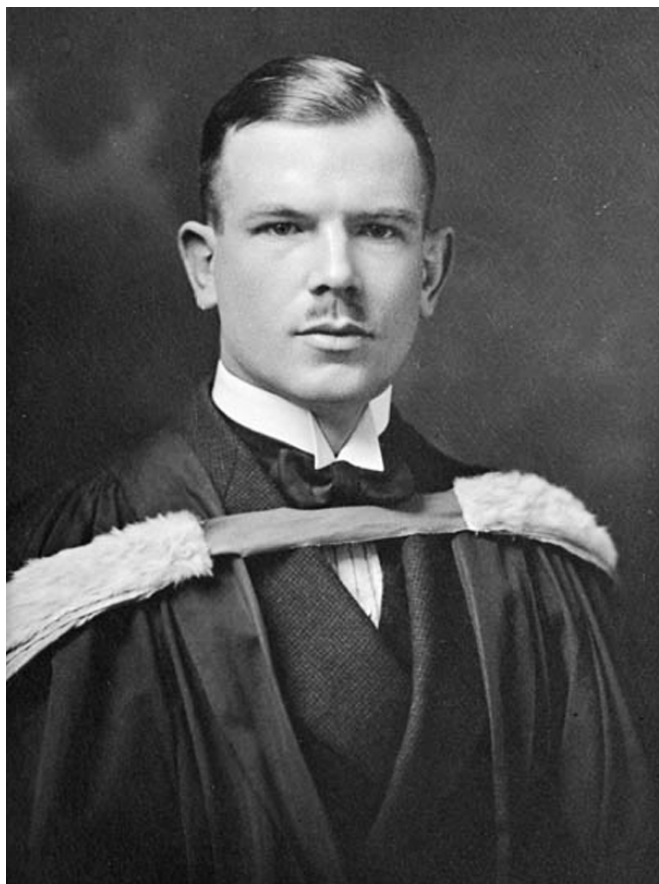
žitností ve Francii a Španělsku, které pak se ziskem prodával v Londýně. Současně začal pracovat v dětské nemocnici a později v nemocnici pro infekční choroby. Kromě chirurgie se věnoval také malířství a sochařství. Po třech letech přijal místo na jedné soukromé klinice v Londýně. V roce 1923 úspěšně složil v Edinburghu přijímací zkoušku do Královské koleje chirurgů. V témže roce se zde seznámil s dvaadvacetiletou **Frances Campbell Penneyovou**, jež se po návratu do Londýna stala jeho ženou.

Jak uvádějí **Ted Allen** a **Sydney Gordon** ve svém životopisném románu o doktoru Bethunovi nazvaném *Meč a skalpel*, na jaře roku 1924 odjeli mladí manželé do Evropy na kombinovanou svatební a studijní cestu. Připomeňme, že předmluvu k tomuto románu napsala paní **Sung Čching-ling**, neboli **Madame Sunjatsenová**, předsedkyně Čínské dobročinné společnosti a manželka prvního čínského prezidenta **Sunjatsena** (1866–1925). Norman Bethune poznal při této cestě v Paříži, ve Vídni a v Berlíně práci nejslavnějších evropských chirurgů. Bohužel již na této cestě docházelo vzhledem k rozdílnosti jejich povah ke stále se stupňujícím rozporům mezi novomanželky.

Za zbytek manželčina věna odpluli do amerického Detroitu, kde si doktor Bethune otevřel soukromou ordinaci. Pacienti chodili, ale většinou byli chudí a neměli peníze. Když úspěšně vyléčil děti místních obchodníků (hokynáře, řezníka i majitele obchodu se železným zbožím a nábytkem), ti mu platili dodávkami svého zboží. Začal vypomáhat jako chirurg v městské nemocnici. Zde jej poznal jeden z nejznámějších městských praktických lékařů – **Grant Martin**, jenž k němu na operace začal posílat své zámožné pacienty. Brzy se doktor Bethune stal velmi zámožným lékařem, ale nepřestal obětavě léčit i chudé nemocné.

Namáhavá práce jej velmi vyčerpávala, a navíc velmi vážně onemocněl tuberkulózou. Před odjezdem do Trudeauova sanatoria se rozvedl se svou ženou, kterou vyzval k návratu do Skotska. Sanatorium vyzdobil svými nástěnnými malbami, ale také se zde doslova zakouzl do studia možností chirurgické léčby tuberkulózy. Studoval zejména knihu doktora **Johna Alexandera Chirurgie plicní tuberkulózy**. Vynutil si na lékařích sanatoria, aby jej operovali metodou „umělého pneumotoraxu“ (zavedení vzduchu do pohrudniční dutiny mezi plicní lalok a hrudník), kterou navrhl již v roce 1831 v Liverpoolu skotský lékař **John Carson** a o půl století později ji obnovil italský lékař **Carlo Forlanini** (1847–1918). Operace se zdařila a doktor Bethune se následně z tuberkulózy vyléčil. Byl si však také vědom sociálních příčin tuberkulózy. Mimo jiné tehdy prohlásil: „*Jakýkoli plán léčby tuberkulózy, který nepočítá s člověkem jako s celkem, jako s plodem svého prostředí, musí nezbytně selhat. V naší*

Obr. 2: Henry Norman Bethune přibližně v roce 1922



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

vysoce vyspělé, moderní společnosti nemůže být péče o zdraví soukromou záležitostí jedince; je to rozhodně veřejná záležitost.“

Poté nastoupil jako hrudní chirurg do Královské Viktoriiny nemocnice v Montrealu. Po dvou letech odešel do státní nemocnice pro plicní choroby v New Yorku, kde prováděl i řadu bakteriologických výzkumů. Následně se vrátil zpět do Montrealu a nastoupil jako první asistent k věhlasnému lékaři **Edwardu Archibaldovi**. Stal se z něj nejen vynikající chirurg, ale také vynálezce nových chirurgických nástrojů. Dokonce zde experimentoval a úspěšně nasadil k likvidaci infekce u jednoho pacienta červy. Zúčastnil se i mezinárodního kongresu fyziologů v tehdejším Leningradu (dnes Petrohrad) a navštívil zde i slavného profesora **Ivana Petroviče Pavlova** (1849–1936). V této době se k němu vrátila i bývalá manželka Frances.

Když vypukla občanská válka ve Španělsku, požádal jej kanadský Výbor na pomoc Španělsku, aby vedl polní ambulanci do Madridu na pomoc republikánské vládě. Váhal jen chvíli. Ve Španělsku obětavě ošetřoval tisíce raněných, ale udělal ještě

mnohem více. Zřídil v Madridu transfúzní stanici, která už tehdy měla nejen dostatek ochotných dárců krve, ale odebírala krev pojiždými jednotkami a prováděla transfúze krve přímo na bojištích. Podle jeho vzoru vybudoval podobnou transfúzní stanici v Barceloně španělský lékař **Frederic Durán-Jordà** (ten o svých poznatcích a zkušenostech přednášel v roce 1937 i v Praze).

Doktor Norman Bethune se po ročním působení na španělských bojištích vrátil v roce 1937, kdy jej čekalo přímo triumfální uvítání. O svých zážitcích a zkušenostech hovořil na řadě přednášek. Netrvalo to však ani rok a znovu byl osloven, zda by byl ochoten vypravit se na jiné světové bojiště. Americký Výbor na pomoc Číně jej požádal, aby se vypravil do občanské války v Číně. Na počátku roku 1938 již byl na palubě lodi *Empress of Japan*, směřující do Hongkongu se zásobou léků a lékařských nástrojů pro několik zdravotnických jednotek.

Vydal se za čínskou armádou, která bojovala proti japonským okupantům. V nesmírně obtížných, doslova bojových podmínkách vytvořil skvělou vojenskou zdravotnickou službu. Nejen ošetřoval a operoval raněné a nemocné vojáky, ale také učil čínské studenty, aby mohli v jeho díle pokračovat. Založil zde síť mezinárodních mírových nemocnic a také škol. Jeho heslem v Číně bylo: „*Lékaři! Jděte k raněným! Nečekejte, až přijdou za vámi!*“ Vyznal se dokonale v podmínkách, strategii, taktice a terénu války a věděl tak, co je možné žádat od zdravotníků. Jeho práce byla nesmírně vyčerpávající a namáhavá.

Zemřel na otravu krve, kterou si způsobil při operaci bez gumových rukavic. Ke své vlastní léčbě neměl k dispozici kvůli japonské blokádě moderní sulfonamidová léčiva. (Podobně zemřel v Číně i jeho pokračovatel – indický lékař doktor **Kotnis**.) Připomeňme ještě jednu z jeho myšlenek: „*Lékaři se musí vmanit ze své vědecké a neobyčejně silné osobní uzavřenosti a musí projevit zájem o sociální problémy, musí si všimnout, že zdraví nelze žádným způsobem oddělovat od hospodářského zabezpečení.*“

Mrtvé tělo doktora Normana Bethuna nesli na nosítkách čínští vojáci přes hory a vesnice, kde se všude konaly smuteční slavnosti, až do jednoho údolí ve východní Šan-si. Smuteční projev přednesl čínský vůdce **Mao Ce-tung** (1893–1976), který napsal i předmluvu k čínskému vydání knihy *V upomínku na Normana Bethuna*. Památník vystavený nad jeho hrobem zničili při protiútoky Japonci dynamitem. Za devět let poté Číňané dobyli celou oblast zpátky a vystavěli nový památník se sochou obětavého lékaře. Na kvádru z čistého bílého mramoru je velká zeměkoule. Každoročně 13. listopadu ve výroční den jeho úmrtí uctívají památku doktora Normana Bethuna v celé Číně.

Josef Švejnoha