KAZUISTIKY
V ANGIOLOGII

časopis pro angiology

Ročník 7.
Číslo 3–4/2020

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.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

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

Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org

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 Piťhová, 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

Obsah

Editorial
Lenin v konzervě 1

Debora Karetová
Žilní trombembolismus v éře covid-19 7

Martina Vašáková, Tomáš Slisz
Co je covid-19 a jak na něj 12

Karolína Hlavatá
Výživa a podpora imunity 14

Viktor Kašák, Václav Bouda
Jak potrkání krávou a covid zachránily pacientovi život 17

Karel Roztočil, Jan Piťha, za výbor České angiologické společnosti
Nový doporučený postup pro ischemickou chorobu dolních končetin vypracovaný v rámci European Society of Vascular Medicine 21

Jana Hirmerová
Studie CARAVAGGIO a její přínos pro praxi 25

Petra Sehnalová
Difuzní alveolární hemoragie: komplikace léčby thiamazolem 27

Anotace
Chronické onemocnění povrchových žil – doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů 30

Aktuality z klinických studií
Kardiovaskulární a renovaskulární závěry studie DECLARE-TIMI 58 32

Karel Roztočil
Pozitivní výsledky studie VOYAGER PAD u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin 35

Jiří Hamous
Role venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kazuistiky pacientů 37

Pavla Kudlová, Pavel Xinopulos, Rudolf Chlup
Compliance a adherence u pacienta s rozvinutým syndromem diabetické nohy 41

Tomáš Hauer
Sulodexid v sekundární prevenci žilního tromboembolismu na pozadí kazuistik 45

Aktuality z klinických studií
REWIND – kardioprotektivita a renoprotektivita dulaglutidu u diabetiků 2. typu v kardiovaskulárním riziku 47

Aktuality z klinických studií
WARFASA a ASPIRE. Jaké jsou možnosti kyseliny acetylsalicylové v prevenci rekurence žilní tromboembolické příhody u pacientů s neprovokovanou VTE? 49

Aktualita
Evropská komise schválila dapagliflozin také pro léčbu srdečního selhání 50

Kapitoly z historie
Josef Švejnoha
Helen Brooke Taussigová 51

Lenin v konzervě

Editorial



Je to omšelé a nedůstojné začínat editorial vtipem, navíc žertíkem vousatým – z dob předlistopadových. Ale nedá mi to. Můj úvodník je totiž vlastně omluvenka a k omluvě je třeba přidat satisfakci...

Vyprávělo se kdysi... „Otevřu čítanku a ze stránek na mne hledí portrét Vladimíra Iljiče Lenina. Pustím si televizi a vzdělaní lidé rozebírají slova Vladimíra Iljiče Lenina. Jdu po ulici a z výloh na mne hledí podobizny Vladimíra Iljiče Lenina. Bojím se otevřít konzervu...“

Chápu, že jsme všichni více než přesyceni informacemi o viru SARS-CoV-2 a nemoci covid-19. Valí se na nás ze všeobecných sdělovacích prostředků, televize, rádia, novin, internetu. Diskutují o něm poštovní doručovatelky, popeláři a opraváři secích strojů, kteří sice netuší, co jsou to „ty lymfocyty“ a zda a kde máme v těle pankreas, ale o covidu-19 „vědí vše“. Na hysterickou reakci sdělovacích prostředků a požadavek veřejného mínění pak reagují politici a jim podřízení úřednicí a nadělují nám neustávající proud nařízení, jak si máme v restauraci sedat či nesedat bez roušky či s ní a zda se ve škole zpívat smí či nikoliv. Vše pod hrozbami pokut ve výši až tří milionů, resp. vězení.

Paradoxně nejracionálnější diskuse, většinou prostá hysterie, přehnaného strachu, a především zbytečných výhrůžek, zaznívá v lékařských kruzích. Mám možnost sledovat ji v několika lékařských oborech. Vnímám jak všeobecnou únavu a vytížení lékařů, tak také silnou obavu o zachování kvality péče o pacienty v celé „mimocovidové“ oblasti.

Musím tedy poděkovat autorům, kteří i v této nelehké době plné omezení, restrikcí a velkého vytížení připravili kazuistiky, přehledové články, aktuality z klinických studií s angiologickou a kardiologickou problematikou a také racionální a podloženou informaci o angiologických i dalších aspektech onemocnění covid-19.

Současně také doufám, že se budeme moci potkat na 46. angiologických dnech s mezinárodní účastí, které jsou plánovány tradičně do hotelu Diplomat v Praze na termín 25. – 27. února 2021. Upoutávku naleznete uvnitř čísla. Věřím, že proběhne již v tradiční prezenční podobě a stejně jako v minulých letech plánujeme připravit sborník abstrakt jako první číslo nového ročníku.

S novým rokem připravujeme také vylepšenou internetovou podobu našeho časopisu s řadou vymožeností, které tištěná verze neumožňuje. Tištěná verze časopisu zůstane pochopitelně neomezena ve stávající podobě i periodicitě. Pokud si obnovíte registraci pro odebírání časopisu Kazuistiky v angiologii na našich stránkách (www.geum.org) a zadáte při registraci svůj e-mail, pošleme Vám informaci, jakmile bude internetová verze Kazuistik spuštěna.

S přáním klidné zimy

Karel Vizner

šéfredaktor

Žilní tromboembolismus v éře covid-19

Debora Karetová

2. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Koronavirová infekce covid-19 má řadu klinických manifestací. Těžší průběh bývá provázen hyperkoagulačním stavem, vznikajícím komplexním mechanismem. Žilní tromboembolická nemoc (TEN) při covid-19 je přítomna asi u čtvrtiny hospitalizovaných osob, u těžších stavů však může být až v polovině případů. Naopak trombotické příhody v tepenném řečišti (infarkt myokardu, ischemické mozkové příhody či periferní trombózy) se objevují vzácně. V etiopatogenezi TEN se účastní jak vlastní virem poškozený endotel s aktivací řady prokoagulačních faktorů, tak uvolnění řady cytokinů, interleukinů a prokoagulačních působků. Kromě aktivace koagulační kaskády přichází i aktivace trombocytů. O významu trombotických komplikací na průběh a prognózu koronavirové infekce svědčí i velký negativně prognostický význam vysokých hladin D-dimerů. Stav je dále komplikován imobilizací nemocných, nutností invazivních cévních přístupů i zhoršenými diagnostickými možnostmi u těžkých pacientů v intenzivní péči. Adekvátně tomu je u hospitalizovaných nutno zahájit podávání minimálně preventivních dávek nízkomolekulárních heparinů, u těžších stavů se individuálně zvažuje podání dávek vyšších. Při podezření na TEN nebo při potvrzení diagnózy je indikována plná léčebná dávka dle hmotnosti nemocného, stavu renálních funkcí a riziku krvácení. U nemocných s lehčím průběhem infekce v ambulantní léčbě je antikoagulační profylaxe indikována jen při anamnéze již prodělané TEN či při celkově vyšším riziku vzniku trombózy.

Klíčová slova

- žilní tromboembolická nemoc
- covid-19
- nízkomolekulární heparin

Summary

Venous thromboembolism in the covid-19 era

Coronavirus infection covid-19 has a number of clinical manifestations. The more severe course of the infection is accompanied by a hypercoagulable state, arising from a complex mechanism. Venous thromboembolic disease (VTE) is present in about a quarter of hospitalized covid-19 patients, but it can be found in up to a half of the patients with more severe course of the infection. In contrast, arterial thrombotic events (myocardial infarction, ischemic stroke or peripheral thrombosis) are rare. Both the virus-damaged endothelium with the activation of a number of procoagulant factors and the release of a number of cytokines, interleukins and procoagulants act in the etiopathogenesis of VTE. In addition to the activation of the coagulation cascade, platelet activation also occurs. The importance of thrombotic complications for the course and prognosis of coronavirus infection is also evidenced by the great negative prognostic significance of high levels of D-dimers. The condition is further complicated by the immobilization of patients, the need for invasive vascular access and impaired diagnostic options for patients in severe condition in intensive care. Adequately, it is necessary to start the administration of leastwise preventive doses of low-molecular-weight heparins in hospitalized patients, a higher dose should be individually considered in patients in more severe condition. If VTE is suspected or the diagnosis is confirmed, the full therapeutic dose is indicated according to the patient's weight, renal function and risk of bleeding. In patients with a milder course of infection in outpatient treatment, anticoagulant prophylaxis is indicated only with a history of VTE or an overall higher risk of thrombosis.

Keywords

- venous thromboembolic disease
- covid-19
- low-molecular-weight heparin

Úvod

Nový koronavirus (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome – COV-2) byl identifikován na konci roku 2019 a choroba jím způsobená pojmenována covid-19 (coronavirus disease). Rozvrátil prakticky celou planetu a mění naše životní rytmy dosud. Zatímco virologové údajně hrozbu zásadní virové pandemie v tomto století předpokládali, nikdo z nás lékařů si nedovedl představit, že na jaře zastavíme a na podzim omezíme ve velkém rozsahu chod běžných ambulancí, nebudeme nemocné týdny objednávat k plánovaným výkonům a operacím a denně budeme sledovat pár v současnosti kruciálních dat – denní nárůsty nakažených, počty úmrtí a momentálně i kapacitu volných lůžek pro nakažené pacienty, většinou s četnými komorbiditami. Ekonomický dopad a s ním vynucené změny fungování společnosti navíc pocítíme v příštích letech.

Covid-19 naštěstí není smrtností stejně nebezpečný, jako byl SARS (letalita 10 %), MERS (35 %) nebo ebola (50 %), nicméně nakažlivostí zřetelně předčí sezónní chřipku (1,5–3,5 vs. 0,05). Jde o systémovou infekci s velmi diferencovanou klinickou manifestací: od asymptomatických forem přes mírné nebo středně těžké projevy (s „chřipkovými příznaky" v podobě horečky, kašle, myalgie, únavy a bolestí hlavy, případně s neurologickými projevy) po těžké plicní infiltrace, akutní respirační syndromy a možný vznik multiorgánového selhání.

Těžší formy postihující primárně plicní parenchym vykazují obvykle abnormity laboratorní a vzhledem k vlivu na hemostázu lze právě u nich předpokládat vyšší riziko vzniku trombóz. Zánětlivé markery (reaktanty akutní fáze), charakterizované především hladinami C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a interleukinů (zejména IL-6), spolu s prokalcitoninem a ferritinem, určují tíži stavu. Dalším znakem těžšího průběhu nemoci je přítomnost hyperkoagulačního stavu, jehož laboratorním odrazem jsou vyšší hladiny D-dimerů.

Přítomnost aktivované hemostázy dostala i specifické označení: *koagulopatie asociovaná s covid-19 (CAC)*.

Covid-19 asociovaná koagulopatie

Klasická trias vzniku trombózy dle Virchowa zahrnující stázu, hyperkoagulační stav a endoteliální aktivaci je vyjádřena u řady pacientů s covid-19, často v kombinaci těchto faktorů. Negativní je zejména systémová zánětlivá odpověď organismu (SIRS) vychylující rovnováhu v prokoagulačních a antikoagulačních mechanismech hemostázy. Otázkou samozřejmě je, zda jde o specifický projev této virové infekce, nebo zda obecně jakýkoliv zánět u hospitalizovaných nemocných působí obdobným mechanismem.

V patogenezi trombózy jsou zahrnuty mnohočetné patofyziologické mechanismy: endoteliální dysfunkce přímou invazí SARS-CoV-2 viru do endotelií, cytokinovým poškozením, aktivace koagulační kaskády cestou zvýšené tvorby a uvolňování tkáňového faktoru (TF), sníženou syntézou tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), zvýšenou aktivací trombocytů, aktivací komplementové a kininové kaskády (vedoucí k hyperpermeabilitě a vazodilataci), aktivací i f. XII a dalších koagulačních faktorů.

Aktivaci koagulace dokládá vzestup hladiny von Willebrandova faktoru, fibrinogenu, faktoru VIII. Do hry vstupují trombocyty, které interagují s leukocyty. Tato reakce je výsledkem snahy po odstranění patogenu aktivací leukocytů, paralelní aktivace trombocytů však vede k tvorbě trombů. Vznikající zánětlivé cytokiny (IL-6, IL-8 a TNF-alfa) při tkáňové distribuci koronaviru akcelerují apoptózu buněk v plicích, játrech, ledvinách a dalších tkáních, čímž významně aktivují koagulaci v rámci syndromu mnohočetné orgánové dysfunkce. Výsledkem je *generalizovaná vaskulitida malých cév s extenzivní mikrotrombotizací* (prokázaná v autopsiích zejména v plicích). Imobilizace je dalším známým permisivním faktorem zvýšené tvorby trombů. Intravaskulární kanyly poškozují endotel a také disponují k tvorbě trombózy. Sepse obecně (nejen u koronavirové infekce) může všemi těmito mechanismy vést až k *syndromu diseminované intravaskulární koagulace (DIC)*. Nicméně u většiny nemocných s covid-19 dominují trombotické komplikace. Krvácení je raritní, proto není mnoho zmínek o syndromu diseminované intravaskulární koagulace u covid-19 nemocných. Koagulační změny se v porovnání s DIC částečně liší – vysoká hladina fibrinogenu a koagulačního faktoru VIII nesvědčí pro „konsumpci", nebývá též výrazná trombocytopenie.

Prevalence žilní tromboembolie u nemocných s covid-19

Jednu z prvých zpráv o incidenci trombotických příhod u kriticky nemocných pacientů s covid-19, léčených na jednotkách intenzivní péče, podali čínští autoři přímo z Wuhanu. Retrospektivně vyhodnotili u 81 těžkých pacientů (průměrného věku 60 let) koagulační parametry a provedli duplexní ultrasonografii končetin ke zjištění žilní trombózy v oblasti dolních končetin a CT hrudníku ke zjištění plicní embolie. U čtvrtiny nemocných, zpravidla vyššího věku, byla doložena přítomnost tromboembolické nemoci (TEN), u téměř poloviny z nich pak měla choroba letální průběh. Ze sledovaných ukazatelů koagulačního stavu nepřekvapují vysoké hladiny D-dimerů.

Incidenci všech trombotických komplikací (symptomatické plicní embolie, hluboké žilní trombózy, ischemického iktu, infarktu myokardu a systémové periferní embolizace) zkoumali nizozemští autoři u 184 nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Všem těmto nemocným byla podávána farmakologická tromboprofylaxe. Kumulativní incidence všech tromboembolických příhod činila 31 %, dominantní byla tromboembolická nemoc žilní, konkrétně šlo o CT verifikovanou plicní embolii či ultrasonograficky potvrzenou žilní trombózou (ve 27 % z celkového počtu vyšetřených nemocných). Zbylá 4 procenta byla na vrub trombotických příhod v tepenném řečišti. Věk a koagulopatie (definovaná spontánním prodloužením protrombinového času nad 3 sec nebo aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem nad 5 sec) byly nezávislými prediktory trombotických komplikací.

Od té doby se množí data z různých pracovišť, která ukazují, že u středně těžkého průběhu (v dnešní době charakterizovaného

zejména mírou hypoxemie) je výskyt žilní tromboembolie kolísající od 10 do 30 %. Na jednotkách intenzivní péče – zejména u nemocných ventilovaných – může dosáhnout až 60 %, zejména pokud je prováděn ultrasonografický screening hlubokých žil.

Celkově lze, na podkladě mnoha nyní dostupných dat shrnout, že *tromboembolické příhody se vyskytují asi až u třetiny všech hospitalizovaných pro covid-19*, přičemž *dominující manifestací je plicní embolie*.

Laboratorní abnormity při covid-19

Rutinně u všech hospitalizovaných nemocných s infekcí SARS-CoV-2 provádíme tyto koagulační testy: *kompletní krevní obraz, protrombinový (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), fibrinogen a D-dimery*.

Obvyklými laboratorními nálezy u hospitalizovaných s covid-19 jsou zejména zvýšené hladiny D-dimerů, dále elevace fibrinogenu, lymfocytopenie a možnost prolongace protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) – u těchto nemocných se mohou nalézt i lupus antikoagulans protilátky.

Sledování D-dimerů u nemocných s covid-19, které jsou zvýšeny u cca 40 % pacientů, je využitelné jako signál vyššího rizika trombózy, tak se ale jedná o prediktor vážnějšího průběhu nemoci. Zhoršení prognózy bylo pozorováno nejen při vyšší hladině D-dimerů, resp. fibrin degradačních produktů (FDP), ale i při prodloužení protrombinového času či aPTT.

U hospitalizovaných nemocných s vysokými, běžně sledovanými markery zánětu (CRP, ferritin, prokalcitonin) bylo následně vyšší riziko jak respirační insuficience, tak sepse. Tyto formy nemoci jsou také ve velké míře provázeny abnormitami koagulačních parametrů. U ambulantních nemocných panuje shoda, že není nutno testy s cílem zjištění koagulačního stavu provádět.

Antikoagulační léčba nemocných s covid-19

Koagulopatie, tedy výše popsaný hyperkoagulační stav, se vyskytla u většiny nemocných, kteří na koronavirovou infekci následně zemřeli. Proto u hospitalizovaných nemocných s covid-19 jsou profylakticky podávány nejčastěji *nízkomolekulární heparíny*, jak je běžné u nemocných s akutním infektem. Problémem je, jak velké dávky v tromboprofylaxi podávat. Zdá se, že zejména u kriticky nemocných v intenzivní péči je tendence k podávání i vyšších profylaktických dávek. Rozhodně u nemocných na jednotkách intenzivní péče s vysokým vzestupem hladiny D-dimerů a počínajícími známkami orgánové dysfunkce je nutno vždy zvážit přechod na vyšší dávky nízkomolekulárního heparinu, ne-li na terapeutické. Ty preferovat, je-li riziko krvácení nízké a není-li vyjádřena trombocytopenie. Dávku LMWH dále upravujeme dle hmotnosti, renálních funkcí a rizik krvácení, jak činíme běžně. Je-li vysloveno podezření na přítomnost trombotické příhody, je indikována plná léčebná dávka – ať již nefrakcionovaného, nebo nízkomolekulárního heparinu, případně fondaparinuxu. Zejména u těžších stavů je na místě stanovení i hladiny antitrombinu a pravidelná monitorace hladiny antiXa. Délka léčby u žilní trombózy nebo plicní embolie při covid-19 má být minimálně tříměsíční.

S užitím perorálních antikoagulancií (zejm. xabanů či dabigatranu) v tromboprofylaxi v rámci covid-19 zkušenosti nejsou, stejně tak ne v léčbě nemocných s covid-19 při průkazu žilní trombózy nebo plicní embolie za hospitalizace. Nicméně u chronicky antikoagulovaných nemocných, ať již na warfarinu, nebo přímých orálních antikoagulanciích (DOAC), ponecháváme tuto léčbu i během hospitalizace, pouze v případě nemožnosti perorální léčby a komplikovaného stavu přecházíme na parenterální přípravky. Stejně tak ponecháváme chronickou protidestičkovou medikaci, pokud je trvale užívána. Naopak ale protidestičková léčba není jako prevence žilní trombózy nebo plicní embolie u covid-19 součástí doporučené prevence tromboembolismu.

U nemocných prodělávajících nemoc v ambulantním režimu, tj. zpravidla při lehčím průběhu, výši rizika žilní tromboembolie bohužel neznáme. Nicméně i zde bychom měli podle míry přidružených rizik tromboprofylaxi doporučit – od zvýšené hydratace, intermitentních cviků končetinami na lůžku, kompresivní bandáže a omezení doby imobilizace, až po tromboprofylaxi pomocí LMWH u jednoznačně rizikových nemocných. Toto riziko je dáno anamnézou prodělané žilní trombózy nebo plicní embolie, přítomnosti obezity, chronické žilní nemoci v podobě varixů nebo potrombotického syndromu, chro-

Tab. 1: Rizika vzniku trombózy a laboratorní abnormity ve vztahu k poruchám hemostázy u nemocných s covid-19

rizikové faktory	laboratorní abnormality	klinické projevy hyperkoagulace
covid-19: – horečka, dehydratace – plicní insuficience – sepse – zhoršení oběhové stability – léčba kortikosteroidy **individuální faktory vzniku TEN:** obezita, varixy, muži, hereditární trombofilie, jiná autoimunitní onemocnění, protinádorová léčba (chemoterapie, hormonální l. apod.)	↑ D-dimery, FDP ↑ fibrinogen, f. VIII ↑ nebo norm. trombocyty ↓ lymfocyty ↓ TFPI ↑ cytokiny (zejm. IL-6) ↑ protrombinový čas a aPTT (většinou mírně prodloužené)	**tromboembolická nemoc (TEN), dominantně akutní plicní embolie** infarkt myokardu trombotická cévní mozková příhoda tromboembolie systémová diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) – vzácně

Tab. 2: Souhrn doporučení antitrombotické léčby v rámci covid-19

ambulantní nemocní s lehkým průběhem	nefarmakologická tromboprofylaxe s důrazem na mobilizaci
	individuální zvážení antikoagulační léčby při vysokém riziku tromboembolické nemoci a nízkém riziku krvácení, preferenčně volba LMWH
	nemocné léčené antikoagulancii doporučeno ponechat na stávající léčbě, převedení z antivitaminů K na DOAC či LMWH jen při nemožnosti stabilizace INR v optimálních hodnotách
hospitalizovaní nemocní se středně těžkým až těžkým průběhem – stanovení rizika krvácení – cave: renální insuficience, obezita, trombocytopenie	profylaktické dávky antikoagulancií (zejm. LMWH), v kombinaci s nefarmakologickou tromboprofylaxí
	intermediální až terapeutické dávky LMWH u selektovaných, kriticky nemocných
	při kontraindikaci farmakoprofylaxe zvážení indikace intermitentní pneumatické komprese
	sledování koagulace (D-dimery aj.)

nickou srdeční nebo respirační insuficiencí, hormonální léčbou či některou z hereditárních nebo jiných získaných forem trombofilie.

Závěr

Z hlediska patofyziologie nemoci covid-19 není překvapivé, že při aktivaci hemokoagulace může průběh nemoci dále komplikovat venózní trombóza a plicní embolie. Zánětlivá odpověď organismu může vést procesem imunotrombózy také k tvorbě mikrotrombů, zejména v oblasti plic. Hyperkoagulační stav je výsledkem komplexního působení zánětu, přítomné hypoxie, imobilizace a intervenčních postupů.

Z publikovaných dat plyne, že riziko žilní trombózy a plicní embolie u hospitalizovaných nemocných s covid-19 je výrazně zvýšeno a je na místě proto u hospitalizovaných řádná farmakologická tromboprofylaxe podáváním preventivních dávek nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Pokud je nemocný na jednotce intenzivní péče a má více rizik tromboembolie, pak zvažujeme středně vysoké dávky. Léčebné dávky jsou na místě v případě průkazu tromboembolické příhody nebo u nemocných extrémně rizikových, tj. na umělé plicní ventilaci nebo na systému extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).

Literatura

1. Cui, S., Chen, S., Li, X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 18, 6: 1421–1424, 2020.
2. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 191: 145–147, 2020.
3. Zhou, F., Yu, T., Du, R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395, 10229: 1054–1062, 2020.
4. Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis 50, 1: 72–81, 2020.
5. Hasan, S. S., Radford, S., Kow, C. S., Zaidi, S. T. R. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 50, 4: 814–821, 2020.
6. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 18, 4: 844–847, 2020.
7. Tang, N., Bai, H., Chen, X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 18, 5: 1094–1099, 2020.
8. Xiong, T. Y., Redwood, S., Prendergast, B., Chen, M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J 41, 19: 1798–1800, 2020.
9. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State od the art review. J Am Coll Cardiol 75, 23: 2950–2973, 2020.
10. Smetana, K. jr., Brábek, J. Role of interleukin-6 in lung complications in patients with COVID-19: therapeutic implications. In Vivo 34, Supl. 3: 1589–1592, 2020.
11. Connors, J. M., Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 135, 23: 2033–2040, 2020.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
2. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 499/2
128 08 Praha 2

Co je covid-19 a jak na něj

Martina Vašáková, Tomáš Slisz

Pneumologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

V prosinci minulého roku se nejprve v Číně začaly objevovat jako původci atypické pneumonie koronaviry typu SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Nemoc se poměrně rychle rozšířila po celém světě a dosáhla měřítek pandemie. Ochromila v řadě států nejen zdravotnické systémy, ale i ekonomiku a společenský život. Bez nadsázky lze říci, že nikdo z nás zatím nezažil tak rozsáhlá a rázná protiepidemická opatření, která byla v souvislosti s touto pandemií vládami většiny států nastolena.

Na konci května 2020 bylo na planetě Zemi prokázáno více než 3 407 000 případů infekce SARS-CoV-2 s klinickým obrazem covid-19. Onemocnění se projevuje jako jiné virózy, převážně kašlem, horečkami, únavou a dušností, někdy i gastrointestinálními a kardiologickými příznaky. Nápadným rysem je lymfopenie a ztráta čichu a chuti. Více jsou kromě seniorů s komorbiditami postiženi muži středního věku a rizikovým faktorem pro závažný průběh onemocnění je i cukrovka, hypertenze a zejména obezita. Zajímavý je způsob účinku tohoto viru na lidský organismus, zejména plíce. Mimo vlastní poškození pneumocytů se zde totiž pravděpodobně podílí i interference viru s metabolismem porfyrinů (a uvolnění volného železa do plicní tkáně) a ovlivnění vazby kyslíku na hemoglobin. Zřejmě tento rys patogeneze nemoci způsobuje oproti chřipce častější a závažnější postižení plic se závažnou a často náhle vzniklou hypoxemií. Také je častěji přítomen hyperkoagulační stav, který může vyústit až do závažného obrazu ischemických či tromboembolických komplikací. Onemocnění je potvrzeno klinickým a radiologickým obrazem, kde dominují obrazy opacit mléčného skla a konsolidace, které jsou patrny zejména v zobrazení výpočetní tomografií hrudníku s vysokým rozlišením (obr. 1–3). Definitivní diagnózu nám pak dá pozitivita výtěru z nosu, případně bronchoalveolární laváže na SARS-CoV-2 virus. Imunologické testy, zejména tzv. IgG a IgM rapid testy, bohužel nejsou příliš spolehlivé, mají jak nízkou senzitivitu, tak i specifitu. Větší výpovědní hodnotu mají testy metodou ELISA, které dosahují senzitivity téměř 100 %, ty však v době nástupu pandemie nebyly dostupné.

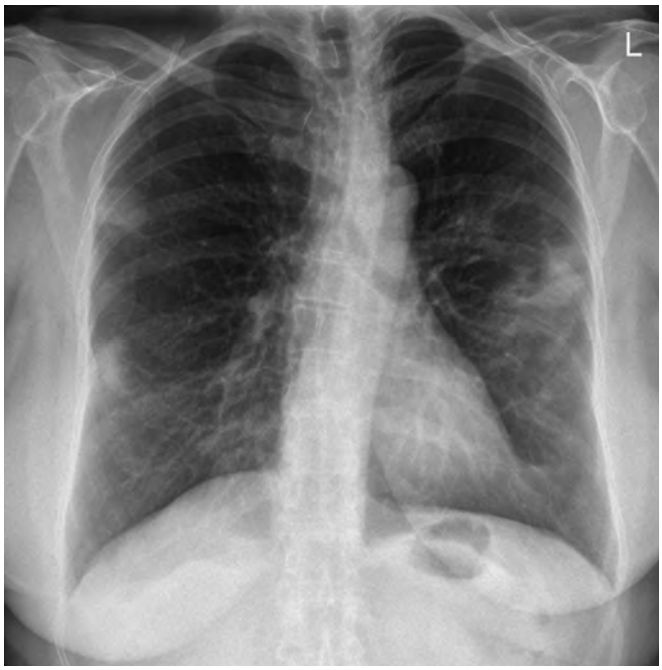
Účinná léčba covid-19 bohužel doposud není známa, dostupné jsou pouze léky, které prokázaly účinnost in vitro a mají omezenou klinickou zkušenost a podávají se v režimech časných a soucitných přístupů či klinických studií. Na začátku pandemie covid-19 byly pacientům s touto nemocí nasazovány vesměs léky neodzkoušené, pouze s předpokládaným, ať už antivirovým, nebo imunomodulačním efektem. Jednalo se zejména o hydroxychlorochin, který by měl mít protizánětlivé působení a ovlivňovat negativní vliv viru na porfyriny a možná i zabraňovat toxickému efektu volného železa a konvalescentní plazmu od dárců, kteří prodělali úspěšně covid-19. Z nových

Obr. 1: Covid-19 bilaterální pneumonie u 52letého muže, hypertonika s normálním BMI, hospitalizace na JIP, bez nutnosti UPV



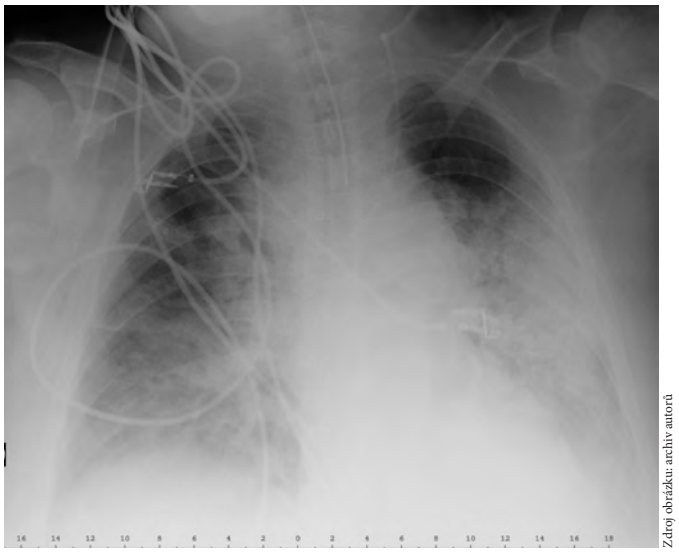
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Oboustranná ložisková covid-19 pneumonie u zdravotní sestry, bez jednoznačně prokázaného kontaktu s pacientem s covid-19, bez nutnosti hospitalizace, ambulantní léčba



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Oboustranná covid-19 pneumonie u 59leté pacientky, obraz ARDS, na UPV, exitus



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 4: CT hrudníku – oboustranná covid-19 pneumonie, pacient 52 let, hospitalizace na standardním oddělení



Zdroj obrázku: archiv autorů

antivirotik jsou stále ještě zkoušeny favipiravir, remdesivir a lopinavir-ritonavir, tedy vesměs antivirotika primárně určená pro léčbu HIV infekce či influenzy. Efekt těchto léků zatím není jednoznačně prokázán, což je možná dáno i tím, že je nasazován ve většině případů pacientům s již rozvinutou covid-19 pneumonií, kde samotná redukce viru nemusí mít léčebný efekt vzhledem k již rozvinutému toxicko-zánětlivému postižení plic.

V Thomayerově nemocnici bylo hospitalizováno pro covid-19 povětšinou s obrazem pneumonie 100 pacientů, 50 mužů a 50 žen. Jednalo se o 1/10 všech covid hospitalizací v České republice. V současné době je vyhodnocována databáze pacientů a bude prezentována jako retrospektivní studie. Pacienti budou nadále sledováni, aby se zachytily případné pozdní komplikace covid-19 pneumonií, které byly popisovány (fibrotizující plicní procesy).

Publikováno: Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, S1, 2020.

Výživa a podpora imunity

Karolína Hlavatá
OB klinika, Praha

Vztah mezi charakterem výživy a prevencí či naopak rozvojem civilizačních onemocnění je již všeobecně známý. Méně známé je, že výživa do značné míry ovlivňuje i výkonnost imunitního systému. Obor nutriční imunologie se začal intenzivně rozvíjet teprve v 60. a 70. letech 20. století, což je v porovnání s jinými vědními obory poměrně pozdě. V současné době, kdy jsme vystaveni reálnému riziku ohrožení svého zdraví, stoupá zájem o možnosti podpory imunity i mezi laickou veřejností. Samozřejmě se jako nejjednodušší jeví nakoupit si nejrůznější preparáty na podporu imunity, nicméně se ukazuje, že nejkomplexnější účinek má vyvážená strava. Podívejme se blíže, které z potravin mohou významněji podpořit funkci imunitního systému a jakým situacím se vyhýbat.

Imunita a výživa

Výkonnost imunitního systému je přímo závislá na dostatečné výživě. Imunitní systém je totiž velmi aktivní soustavou, která stále obnovuje své specifické buňky, strukturní bílkoviny a také produkuje různé populace imunokompetentních buněk (imunoglobuliny, lymfocyty, plazmatické buňky atp.). Imunokompetentní buňky se velmi rychle obměňují, přičemž jejich proliferační aktivita se mnohonásobně zvyšuje při setkání s antigenem. To přirozeně vyžaduje vysoké nároky na přívod živin. Jedná se zejména o aminokyseliny pro syntézu proteinů a sacharidů jako zdroje energie. Nepostradatelný je i tuk, který se vedle svého energetického významu uplatňuje i jako zdroj mediátorů a esenciálních složek výživy. Pro funkci imunitního systému jsou nezbytné také mnohé vitaminy a stopové prvky, které sehrávají specifickou úlohu v buněčném růstu, diferenciaci a imunitní funkci buněk. Energeticky náročným procesem je i krvetvorba a náhrada epitelií, zejména ve střevě.

Je prokázáno, že 65 % neinfekčních a až 75 % infekčních onemocnění vzniká v souvislosti s nedostatečnou výživou. Zároveň každý infekční stav vede ke sníženému příjmu energie a k zeslabení imunitní odpovědi.

Kdo a proč je nejvíce ohrožen onemocněním covid-19?

Pokud se zaměříme na onemocnění covid-19, lze konstatovat, že nejvíce ohroženými skupinami jsou senioři, osoby s chronickými onemocněními (například diabetem, hypertenzí) a lidé obézní.

Věk je významným rizikovým faktorem závažnosti průběhu nemoci covid-19. Dospělí ve věku nad 65 let představují 80 % hospitalizací a mají 23krát vyšší riziko úmrtí než pacienti mladší 65 let.

Výzkumy ukazují, že přibližně do 70 let bývají senioři spíše obézní, s pokračujícím věkem však stoupá riziko podvýživy. Odhaduje se, že více než 50 % seniorů trpí podvýživou, v následné péči to je až 60 %. Protein-energetická malnutrice významně snižuje výkonnost imunity, zejména pokud je spojena i s nedostatkem vitaminu A, D, skupiny B a ze stopových prvků s deficitem železa, selenu a zinku.

Imunitní funkce nepoškozuje pouze malnutrice, rizikový je i dlouhodobě vysoký příjem energie převyšující potřeby organismu a nutričně nevyvážená strava.

Těžce obézní pacienti (BMI ≥35 kg/m^2) mají v porovnání s osobami s normální tělesnou hmotností 10× vyšší riziko, že podlehnou onemocnění covid-19, často vyžadují péči na jednotkách intenzivní péče a napojení na ventilátor. Příčiny závažných průběhů nemoci covid-19 jsou u obézních pacientů komplexní. Obezita je spojena s celou řadou kardiometabolických rizik, závažné jsou i poruchy respiračních funkcí a chronický systémový zánět nízkého stupně. Tuková tkáň je metabolicky velmi aktivní a produkuje mnoho látek s prozánětlivým účinkem. Za rizikový faktor pro vznik systémového zánětu je považována i tzv. „západní strava". Je charakterizována vysokou energetickou denzitou a nízkou nutriční hodnotou. Vyznačuje se vysokým obsahem cukru, soli, nasycených a trans mastných kyselin na úkor nenasycených, nízkým zastoupením komplexních sacharidů a vlákniny a bioaktivních látek. Tato skladba stravy mimo jiné nepříznivě ovlivňuje střevní mikrobiotu. Dochází k poškození střevní bariéry, která se stává propustnou pro makromolekuly s možností navození zánětlivé lokální či systémové reakce. Bakteriální lipopolysacharidy se pak krví dostávají do jater a po vazbě na TLR 4 (toll-like-receptor 4) dojde ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů včetně IL-1, IL-6 a TNF-α. V protikladu k západní stravě stojí strava středomořská, která je bohatá na plnohodnotné bílkoviny, zeleninu, ovoce, zdraví prospěšné tuky a polyfenoly.

Jak stravou posílit imunitní systém?

Doporučení jsou velmi jednoduchá a v podstatě totožná s doporučeními v prevenci nádorových a kardiovaskulárních onemocnění. Základem je pestrá a nutričně i energeticky vyvážená strava zajišťující udržení tělesné hmotnosti v rámci normy, u obézních osob nebo lidí s výraznou nadváhou by strava měla mít redukční charakter. V jídelníčku má být v dostatečném množství zastoupena čerstvá zelenina a ovoce, poměr živočišných bílkovin k rostlinným by měl být 1 : 1, důraz je kladen na omezení trans a nasycených mastných kyselin a navýšení příjmu vícenenasycených mastných kyselin, dostatečný příjem vlákniny, vitaminů, minerálních látek a také tekutin. Z hlediska

dalších aspektů životního stylu je kladen důraz na pravidelnou fyzickou aktivitu, nekouření, umírněnou konzumaci alkoholu a psychohygienu.

Pro posílení imunity je vhodné dodržovat tato nutriční doporučení:

Strava s dostatečným příjmem bílkovin

Dostatečný příjem bílkovin je důležitý pro zajištění všech esenciálních aminokyselin ve správném poměru. Aminokyseliny z potravy slouží v těle pro tvorbu nových bílkovin důležitých pro růst, regeneraci, tvorbu keratinu, imunitních látek atp. Důsledkem nedostatečného příjmu bílkovin mohou být únava, zhoršení imunity, špatné hojení ran, v závažných případech otoky. Esenciální aminokyseliny se nacházejí hlavně v bílkovinách živočišného původu, z rostlinných zdrojů má příznivé spektrum quinoa, konopné semínko, sója.

Denní příjem bílkovin by měl denně činit u dospělého člověka s normální hmotností 1–1,2 g/kg tělesné hmotnosti. U těžkých stupňů obezity počítáme 0,6–0,8 g/kg/den (150 kg vážící muž by měl přijmout 100–120 g bílkovin za den). Aby bylo dosaženo optimálního příjmu bílkovin, je třeba zařazovat bílkovinné potraviny alespoň 4× denně. Pokud jíte jen 3× denně, dodržujte velikost porcí – porce masa ale pak bude až 200 g, ryb 250 g.

Mezi často zaznívající aminokyseliny s příznivým vlivem na zdraví se řadí větvené aminokyseliny (valin, leucin, isoleucin), označované zkratkou BCAA (branched-chain amino acids) a dále glutamin, glycin a taurin, využívané zejména u pacientů v těžkých stavech.

Příjem esenciálních mastných kyselin a správný poměr mezi n-3 a n-6 mastnými kyselinami

N-3 mastné kyseliny společně s n-6 mastnými kyselinami vytvářejí prostaglandiny, látky, které mají charakter tkáňových působků, jež se podílejí na zánětlivé reakci organismu. Pokud je poměr mezi n-6 a n-3 mastnými kyselinami výrazně ve prospěch n-6 mastných kyselin, pak vznikají ve zvýšené míře látky s prozánětlivým účinkem. Proto je důležité přijímat ve stravě dostatek n-3 mastných kyselin, ať z ryb nebo alespoň z rostlinných zdrojů – vlašské ořechy, lněný a řepkový olej, chia semena. Konzumace ryb bývá často snížena i z finančních důvodů, nicméně dobrou službu udělají nejen čerstvé ryby, ale i ryby nakládané, uzené a konzervované.

Potraviny podporující správné složení mikrobioty (vláknina, probiotika)

Složení naší mikroflóry má na náš organismus možná větší vliv, než vůbec tušíme. Pokud ve střevě převládá patologická mikroflóra, zvyšuje se propustnost střevní stěny pro toxicky působící látky z patogenních bakterií a v těle vzniká stav podobný trvalému zánětu. Na takovém podkladě dojde lehce k narušení imunity jako celku.

Pro podporu růstu příznivých bakterií je důležité jíst v dostatečném množství potraviny bohaté na vlákninu (rozpustnou i nerozpustnou) a dále „živé“ potraviny obsahující probiotika. Mezi živé potraviny řadíme zakysané mléčné výrobky, mléčně



kvašenou zeleninu, nápoj z kombuchy. Za hlavní zdroje vlákniny jsou tradičně považovány zelenina a ovoce, nicméně nejvydatnějším zdrojem vlákniny jsou obiloviny. Je proto nežádoucí dlouhodobě dodržovat nízkosacharidové diety nebo se vyhýbat pečivu a dalším výrobkům z obilovin.

Beta-glukany

Beta-glukany patří do skupiny polysacharidů, resp. do skupiny rozpustné vlákniny. Beta-glukany zvyšují odolnost proti virovým, bakteriálním, plísňovým infekcím, uplatňují se i v prevenci karcinogeneze. Příznivý účinek beta-glukanů na imunitu spočívá především v aktivaci makrofágů, NK buněk a zvýšené produkci protilátek. Beta-glukany se nacházejí ve významném množství v ovsu a houbách, především v hlívě ústřičné a houževnatci jedlém (shii-take). Oves má v kuchyni všestranné využití, nejen na přípravu kaší, jako součást snídaňových cereálií nebo na přípravu sušenek, ale je možné jím zahušťovat polévky nebo používat ve formě mouky na přípravu palačinkového nebo i běžného těsta. Z hlívy je známá a chuťově výborná polévka podobná gulášové (nebo dršťkové), shii-take se hodí na přípravu asijských jídel nebo nudlových polévek.

Antioxidačně působící vitaminy a minerální látky

Mezi látky s antioxidačním účinkem patří vitamin C, vitamin E, beta-karoten a další karotenoidy, anthokyany, selen.

Vitamin C: obecně zelenina a ovoce – zejména paprika, černý rybíz, růžičková kapusta, květák, jahody, kiwi, pomeranč, křen.

Vitamin E: rostlinné oleje, obilné klíčky, tmavě zelená listová zelenina, ořechy.

Beta karoten a další karotenoidy: červeno-oranžovo-žlutě zbarvená zelenina a ovoce (rajčata, pomeranče, meruňky, meloun kantalup, mango, nektarinky, dýně, batáty, mrkev, papája, papriky, kukuřice).

Antokyany: tmavě červeno-modro-fialově zbarvená zelenina a ovoce (především černý rybíz, borůvky a červené zelí, červené víno).

Zinek a selen

Zinek posiluje imunitní systém a podporuje hojení ran, selen je silným antioxidantem. Zdrojem zinku jsou potraviny s vysokým obsahem bílkovin, jako maso, drůbež, korýši, luštěniny a celozrnné obiloviny. Selen najdeme ve vejcích (vejce od slepic krmených směsí se selenem patří mezi funkční potraviny), celozrnných obilovinách, libovém mase, para ořeších a mořských

plodech. Účinnost selenu se zvyšuje při současném podání vitaminu E, takže příkladem dobré kombinace potravin je plátek masa se salátem z listové zeleniny a lžící rostlinného oleje z pšeničných klíčků.

Vitaminy B skupiny

Pro celkové posílení odolnosti, včetně psychické, je třeba zajistit dostatečný příjem vitaminu B. S výjimkou vitaminu B12 jsou dobrými zdroji potraviny rostlinného původu, především celozrnné obiloviny. Nejen s ohledem na vlákninu není tedy zcela moudré vynechávat ze stravy pečivo a přílohy, jelikož riskujeme i nedostatek těchto vitaminů.

Vitamin D

Vitamin D má na posílení imunity komplexní účinek. Aktivuje například makrofágy, T i B lymfocyty, antimikrobiální peptidy a snižuje aktivitu lymfocytů zodpovědných za poškození vlastní tkáně (autoimunitní onemocnění). Zdrojem vitaminu D je především sluneční záření, z potravních zdrojů to jsou hlavně ryby, v menší míře houby nebo vejce a máslo. Vzhledem k nadcházející zimě a omezenému slunečnímu záření i menší ochotě chodit ven je žádoucí přistoupit k suplementaci vitaminem D.

Další potraviny a nápoje pro posílení imunity

Antibioticky a protibakteriálně působí česnek, cibule a křen. Na vitamin C je bohatý rakytník řešetlákový, šípky a černý rybíz. Jak šípky, tak rakytník i černý rybíz lze použít sušené na přípravu čaje. Když už zmiňujeme nápoje – dostatečný příjem tekutin je pro ochranu před infekcemi také velmi důležitý, protože nedostatek tekutin způsobuje vysušování sliznic a zvyšuje riziko nákazy. Za posilovače imunity z oblasti nápojů patří kopřivový, zázvorový nebo zelený čaj.

Nač si dávat pozor?

Většina lidí zná alespoň základní doporučení, mnozí mají velmi hluboké znalosti o výživě. Snaha o dodržování vyváženého jídelníčku může být však narušena stresem, osamělostí či nudou. Psychické pohodě nepřispívá ani časté sledování zpráv a přemítání nad stávající situací. V reakci na tyto negativní vjemy se zvyšuje chuť na sladká a vysoce energetická jídla. Volní mechanismy mohou být rozvolněny i po požití alkoholu, jehož spotřeba mezi lidmi v karanténě stoupá. Touha po sladkém má fyziologický podklad, jelikož vysoce sacharidová jídla zvyšují produkci serotoninu, hormonu dobré nálady. Emoční přejídání, nevhodná skladba stravy a alkohol zvyšují úroveň systémového zánětu, přispívají k rozvoji obezity, zhoršují stávající onemocnění (například diabetes či dýchací problémy) a ve výsledku celkově zhoršují prognózu v případě nákazy covid-19. Stres narušuje i spánek, jehož nedostatek často vede k přejídání a vzniku začarovaného kruhu. Je proto doporučováno večer konzumovat potraviny podporující tvorbu serotoninu a melatoninu, popř. potraviny obsahující tryptofan. Mezi takové potravin se řadí banány, listová zelenina, mandle. Tryptofan, prekurzor serotoninu a melatoninu, je obsažen především v mléčných výrobcích.

Závěr

Sestavení a zejména pak dodržování jídelníčku vyžaduje jisté plánování, dodržování pravidelného jídelního režimu a přípravu vhodných pokrmů. Nemusí se jednat o časově náročné nebo drahé pokrmy, stačí využívat běžně dostupné a sezónní potraviny. Posílení a udržení zdravého životního stylu značně podporuje pravidelná pohybová aktivita. Neméně důležitá je i péče o dobrý psychický stav, udržování kontaktů s rodinou a přáteli, pěstování koníčků. Pokusme se na současné situaci vidět i něco pozitivního, třeba se naučíme něčemu novému, nejen v oblasti správného stravování.

Příklad jídelníčku posilujícího imunitu

Snídaně: plátek celozrnného chleba, žervé, 1 vejce, rajče, miska (150 ml) bílého jogurtu, hrst ovesných vloček, 50 g drobného ovoce
Svačina: 150–200 g ovoce, 30 g ořechové směsi
Oběd: krůtí maso na zelenině, batátové hranolky, kapustová polévka
Svačina: 300 ml nízkotučného kefírového mléka, celozrnný rohlík
Večeře: celozrnná tortilla s guacamole a tuňákem, listový zeleninový salát se lžičkou loupaných dýňových semínek

Literatura

1. Mueller, A. L., McNamara, M. S., Sinclair, D. A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging 12, 10: 9959–9981, 2020.
2. Hainer, V., Kunešová, M., Taxová-Braunerová, R. et al. Dvě pandemie současnosti: obezita a COVID-19. Prakt Lék 100, 4: 159–163, 2020.
3. Muscogiuri, G., Barrel, L., Savastano, S., Colao, A. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. Eur J Clin Nutr 74, 6: 850–851, 2020.
4. Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z. et al. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. Obes Res Clin Pract 14, 4: 295–300, 2020.
5. Šíma, P. Nutriční imunologie. Interní Med 13, 6: 255–258, 2011.
6. Childs, C. E., Calder, P. C., Miles, E. A. Diet and immune function. Nutrients 11, 8: 1933, 2019.
7. Kohout, P. Možnosti ovlivnění imunitního systému nutraceutiky. Interní Med 12, 3: 140–144, 2010.
8. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., Amrein, K. Vitamin D and immune function. Nutrients 5, 7: 2502–2521, 2013.
9. STOB. Obezita a covid-19 – proč je to problém a jak se chránit? (online: www.stob.cz/cs/obezita-a-covid-19-proc-je-to-problem-a-jak-se-chranit)
10. ZAM. Nutriční farmakologie a její přínos pro klinickou praxi. (online: https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nutricni-farmakologie-a-jeji-prinos-pro-klinickou-praxi-148181)

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.
OB klinika
Pod Krejcárkem 975
130 00 Praha 3
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

Jak potrkání krávou a covid zachránily pacientovi život

Viktor Kašák[1], Václav Bouda[2]

[1]Oddělení respiračních nemocí, LERYMED, spol. s r.o., Praha
[2]CT oddělení, Affidea Praha s r.o.

Souhrn

Kazuistika popisuje koincidenci nepoznané závažné formy ischemické choroby srdeční (ICHS) a myxomu levé srdeční síně u pacienta s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Kazuistika poukazuje na rychlou a efektivní spolupráci pneumologa a radiodiagnostika v „covidovém čase". Myxom byl odhalen při CT/HRCT hrudníku. Myxom a ICHS byly indikovány ke kardiochirurgickému výkonu, což zachránilo pacientovi život.

Klíčová slova

- CHOPN
- ICHS
- myxom levé síně

Summary

How an injury caused by a cow's horn and Covid saved a patient's life

Coincidence of an unknown very severe ischaemic heart disease and myxoma of left cardiac atrium in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is described in this case report. The report highlights the quick and effective cooperation between the pulmonologist and radiodiagnostics in the "covid times". Myxoma was revealed during a CT/HRCT scan of the chest. Myxoma and ischaemic heart disease were indicated for a surgical cardiac solution, which saved the patient's life.

Keywords

- COPD
- ischaemic heart disease
- left atrial myxoma

Kazuistika

První vyšetření 66letého muže proběhlo 23. března 2020. V této době fungoval LERYMED v důsledku první vlny covidové epidemie jen v režimu on-line. Pacient pracoval se svou ženou v úklidové službě, která měla na starost mj. i naše zdravotnické zařízení. A byla to právě pacientova manželka, která se na mne obrátila s prosbou o vyšetření manžela pro narůstající dušnost při fyzické námaze. Vyšetření jsem bezprostředně provedl.

Pacient udával mnohaletý kašel s expektorací hnědého sputa, bez krve, pocit zhoršující se dušnosti měl již několik týdnů při delší chůzi po rovině. Neměl febrilie. Cestovatelská anamnéza s ohledem na covid byla negativní.

Rodinná anamnéza: Není z atopické rodiny, tuberkulóza v rodině nebyla.

Osobní anamnéza: Má hyperurikemii. Byl již 3× na operaci nosních dutin, nyní jej čeká reoperace, udává častou cefaleu, čeká jej NMR (vyšetření nukleární magnetická rezonance). Má vertebrogenní algický syndrom, měl již 3× operační výkon na páteři. Kuřák s celkovou náloží cca 580 000 cigaret, 8 měsíců nekouřil, ale měl velmi silné abstinenční příznaky, proto v kouření pokračuje.

Alergologická anamnéza: Není alergický.

Pracovní anamnéza: Na Slovensku pracoval jako řezník, nyní uklízí v úklidové službě.

Farmakologická anamnéza: alopurinol (APO-Allopurinol), analgetika při bolestech hlavy.

Objektivně: Klidově byl pacient eupnoický, bez cyanózy, hrdlo klidné, tonzily bez patologického nálezu. Na plicích byl poklep plný, jasný, dýchání vpředu s difúzními exspiračními vrzoty, exspirium nebylo prodlouženo. Na srdci byla klidná, pravidelná akce, ozvy čisté, ohraničené, dolní končetiny bez otoků.

Spirometrie plus bronchodilatační test se 400 µg salbutamolu: FVC: 3,84 l = 85 % n.h., FEV_1: 2,47 l = 71 % n.h., FEV_1/FVC: 85 % n.h., PEF: 64 l/s = 85 % n.h., MEF_{25}: 0,56 l/s = 32 % n.h. Smyčka průtok/objem měla obstrukční tvar typický pro CHOPN. Závěr: Lehká ventilační porucha obstrukčního typu, bronchodilatační test (BDT) negativní, obstrukce ireverzibilní. Saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2): 95 %.

Bodypletysmografie: Není hyperinflace, celková plicní rezistence není zvýšená. Vyšetření difúze prokázalo lehké snížení transferfaktoru (TL_{CO} = 63 % n.h.) a normální hodnotu transferkoeficientu (K_{CO} = 82 % n.h.). Vyšetření ústních tlaků prokázalo středně těžké snížení síly inspiračních svalů (PI_{max}: 7,4 kPa = 52 % n.h.) a lehké snížení síly exspiračních svalů (PE_{max}: 7,5 kPa = 63 % n.h.), P01 = 232 % n.h.

Byla stanovena diagnóza CHOPN 2/B, bronchitický fenotyp a perzistující rinosinusitida.

Byla zahájena terapie: indakaterol/glykopyrronium (Ultibro Breezhaler 85 µg/34 µg) 1-0-0, salbutamol (Ventolin Inhaler N)

podle potřeby. Pacient byl edukován v inhalační technice k použití inhalačního systému Breezhaler a aerosolového dávkovače a byl upozorněn na edukační internetové stránky www.mujinhalator.cz.

Dále byl pacient odeslán k provedení skiagramu hrudníku, který byl realizován následující den a skiagram byl v systému EPACs odeslán týž den do LERYMEDu.

Sumační skiagram hrudníku ZP + PB ze dne 24. března 2020: Difúzně zvýšená transparence plicního parenchymu. V pravém kardiofrenickém úhlu je od okolí neostře ohraničený poměrně homogenní stín o rozměrech 3,97×2,44 cm, který se na bočném snímku promítá do ventrálního kostofrenického úhlu. Srdce má normální tvar i velikost. Degenerativní změny hrudní páteře. (obr. 1, 2)

Obr. 1 a 2: Sumační skiagram hrudníku ZP ze dne 24. 3. 2020 – ložiskový stín v pravém kardiofrenickém úhlu





Zdroj obrázku: archiv autorů

Vzhledem ke kuřácké anamnéze a nálezu ložiskového stínu v pravém dolním plicním poli bylo nutno především vyloučit bronchogenní karcinom. Pacient byl odeslán k objednání na CT/HRCT hrudníku na pracoviště Affidea Praha, které sídlí v poliklinice EUC na Chodově, se kterým máme dlouhodobou velmi dobrou spolupráci. Pacientovi jsem své podezření na možnost nádoru plic v dané lokalizaci sdělil. Pacient však odpověděl, že o nálezu ví, neboť do těchto míst jej před více než 30 lety potrkala na jatkách kráva a že další vyšetření považuje za zbytečné. Já jsem však na své indikaci CT hrudníku trval.

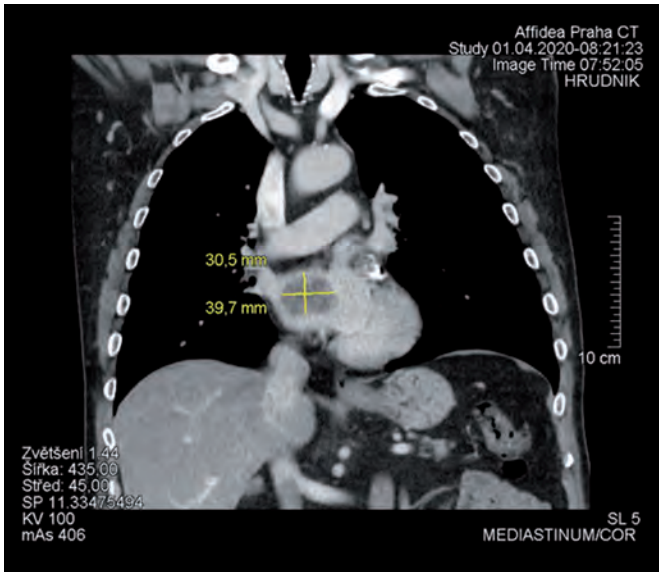
CT/HRCT hrudníku + subfrenií ze dne 1. dubna 2020: Vyšetření provedeno nativně i po i.v. aplikaci 100 ml k.l., helikálním modem, přepočítáno na 1,25 mm HRCT skeny. Normální obraz okrajově zachycené štítné žlázy, její laloky nezvětšeny, parenchym homogenní. Hrudník souměrný, viditelný skelet bez strukturálních změn, bez známek čerstvého traumatu. Deformující spondylóza Th páteře s ventrolaterálními spondylofyty více vpravo. Pleurální prostory bez patologické náplně. Měkké tkáně hrudní stěny bez patologického nálezu. Srdce ve střední čáře, bez dilatace, jemná ateroskleróza oblouku aorty, jinak velké cévy bez patologického nálezu, bez známek plicní hypertenze. V levé síni srdeční defekt v náplni kontrastní látky o velikosti 40×17×31 mm. Bez mediastinální i hilové adenopatie. V obou plicních křídlech známky paraseptálního subpleurálního emfyzému s maximem v horních plicních lalocích. V S10 vpravo subpleurálně emfyzémová bula 17 mm. V bázi středního laloku paramediastinálně a v bázi linguly rovněž paramediastinálně pozánětlivé jizevnaté adhezivní změny v kombinaci s hypoventilacemi. Vpravo na rozhraní S6 a S8 okrsek GGO (opacity mléčného skla) o průměru 15 mm. Jinak přiměřená transparence plicního parenchymu, plicní kresba pravidelná, bez ložiskových i čerstvých infiltrativních změn. Bez známek postižení intersticia, bez bronchiektázií. Subfrenia bez adenopatie, nadledviny nezvětšené, cysty v obou lalocích jaterních.

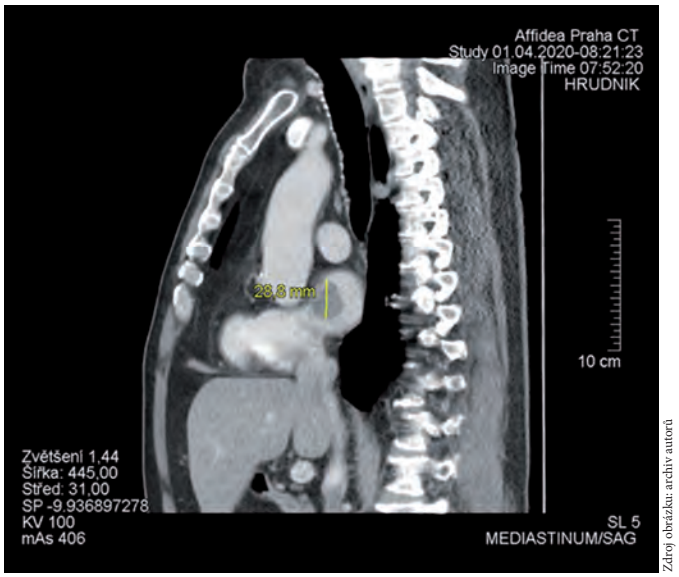
Závěr CT/HRCT: V obou plicních křídlech známky paraseptálního subpleurálního emfyzému s maximem v horních plicních lalocích. V S10 vpravo subpleurálně emfyzémová bula 17 mm. V bázi středního laloku paramediastinálně a v bázi linguly rovněž paramediastinálně pozánětlivé jizevnaté adhezivní změny v kombinaci s hypoventilacemi. Vpravo na rozhraní S6 a S8 okrsek GGO o průměru 15 mm – zřejmě rovněž pozánětlivý charakter. Defekt v náplni kontrastní látky v levé síni srdeční – trombus?, tumorózní útvar? (obr. 3, 4) Vhodné doplnit ECHO. Cysty v játrech.

Radiolog MUDr. Václav Bouda mne o výsledku zobrazovacího vyšetření telefonicky bezodkladně informoval. Týž den, tj. 1. dubna 2020, byl pacient odeslán k hospitalizaci na kardiologickou JIP IKEM, jako primární diagnózu jsem uvedl trombus v levé síni.

Pacient byl k urgentní hospitalizaci na kardiologickou JIP IKEM přijat a po vyloučení covidové infekce (PCR ze dne 2. dubna 2020 byl na covid negativní) byl primárně trombolyzován. Výsledek magnetické rezonance srdce se spíše klonil k myxomu. Echokardiograficky byla prokázána těžká dysfunkce

Obr. 3 a 4: CT/HRCT hrudníku ze dne 12. 4. 2020 – defekt v náplni kontrastní látky v levé srdeční síni





Zdroj obrázku: archiv autorů

(vyšetření proběhlo na CT GE Revolution GSI s.č.HDDGX1600034CN, injektor Ulrich medical CT motion s.č. CTM1510723; popis MUDr. Václav Bouda)

levé komory srdeční (LK) s ejekční frakcí 25–30 % na podkladě ischemické jizvy na spodní stěně a inferoseptálně. Koronarografie prokázala významné postižení větví ACS (levá koronární tepna), při angiografii bylo zjištěno pseudoaneuryzma LK. Konečné diagnózy byly ICHS, kardiální insuficience, esenciální hypertenze, porucha tukového metabolismu, hyperurikemie, myxom levé síně. Dne 17. dubna 2020 byl proveden ze sternotomie operační výkon na srdci, myxom byl exstirpován a byl proveden trojnásobný aortokoronární by-pass. Operace proběhla bez komplikací, pacient byl 23. dubna 2020 propuštěn do domácího ošetřování.

Při kontrolním pneumologickém vyšetření ze dne 11. srpna 2020 se pacient cítil dobře, zlepšila se mu tolerance fyzické zátěže. Stále kouří do 5 cigaret denně a čeká jej psychiatrické vyšetření před nasazením vareniklinu, který by usnadnil úplné zanechání kouření tabáku. Spirometricky trvá lehká obstrukce (FEV_1: 2,47 l = 75 % n.h.), farmakoterapie CHOPN nebyla změněna. Z kardiologické indikace užívá kyselinu acetylsalicylovou (Anopyrin), warfarin, pantoprazol (Controloc), amiodaron (Cordarone), metoprolol (Egilok), ramipril (Tritace), furosemid (Furon), spironolakton (Verospiron), atorvastatin (Atoris), alopurinol (APO-Allopurinol).

Diskuse

Myxom, nádor z řídké pojivové tkáně, je vzácný benigní nádor srdce. 75 % myxomů se tvoří v levé srdeční síni a vede k srdeční arytmii a emboliím. Myxom asi 3× častěji postihuje muže. Věkové rozpětí je mezi 40–60 lety. Asi 5 % pacientů postižených myxomem má v rodině takzvaný myxom-syndrom.[1] Vedle srdečních myxomů se také vyskytují myxomy v pigmentových buňkách pod kůží.

Náš pacient byl z hlediska srdečního myxomu bezpříznakový. Námahová dušnost, resp. snížení tolerance fyzické zátěže, je u kuřáků často smíšené, respiračně-kardiální etiologie, jež má společného etiopatogenetického činitele, kterým je kouření cigaret. ICHS probíhala u pacienta z velké části mimo jeho subjektivní vnímání, příznaky však naštěstí neunikly pozornosti jeho manželky.

Závěr

I ambulantní reálná pneumologická klinická praxe je v době covidové značně vychýlena od svého standardu. Na druhou stranu může „vypnutí standardní medicíny" paradoxně urychlit diagnosticko-terapeutický proces, který by jinak trval týdny až měsíce. Kazuistika demonstruje, jak je v diagnostickém procesu nesmírně důležitá rychlá a efektivní spolupráce pneumologa a radiodiagnostika. Ale, pokud by pacienta před mnoha lety nepotrkala kráva, nebyl by důvod okamžitě provést CT hrudníku a nebyla by odhalena život ohrožující ICHS a myxom levé síně, diagnózy, které vyžadovaly kardiochirurgický výkon na špičkovém pracovišti a pacientovi zachránily život.

Literatura

1. Mlčoch, Z. Myxom srdce – příznaky, projevy, symptomy, fotografie, obrázek, příčina, léčba. Příznaky – projevy nemoci, 2018. (online: www.priznaky-projevy.cz)

PRIM. MUDR. VIKTOR KAŠÁK
LERYMED, spol. s r.o., Praha
Oddělení respiračních nemocí
Mašovická 479/17
142 00 Praha 4 – Libuš

Publikováno: Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 4, 2020.

Nový doporučený postup pro ischemickou chorobu dolních končetin vypracovaný v rámci European Society of Vascular Medicine

Karel Roztočil, Jan Piťha, za výbor České angiologické společnosti

Klinika transplantační chirurgie a Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Jednou z oblastí, na kterou se zaměřuje činnost Evropské angiologické společnosti – European Society of Vascular Medicine (ESVM), je vytváření společných doporučených postupů, týkajících se hlavních klinických témat oboru, který v Evropě zaštiťuje. Koncem roku 2019 vyšel v časopise Vasa dokument s názvem Guideline on peripheral arterial disease[1], který je v současnosti nejaktuálnějším mezinárodně přijatým dokumentem tohoto typu. Až dosud jsme na uvedené téma měli k dispozici starší publikace, jako je TASC I, TASC II, vzniklé ve spolupráci několika mezinárodních vaskulárních společností,[2,3] nebo dokument, který byl vytvořen v rámci Evropské kardiologické společnosti v roce 2019[4]. Hlavní zásluhu na vypracování nového textu zaměřeného na ischemickou chorobou dolních končetin měla autorská skupina Ulrich Frank (CH), Sigrid Nikol (D) a Jill Belch (GB), kterou doplnili zástupci z jednotlivých členských zemí ESVM, jejichž kompletní seznam je uveden v původní publikaci. Česká angiologická společnost se na přípravě dokumentu podílela, jeho vypracování považuje za přínos a přijala jej jako doporučený postup platný pro péči o pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) v naší zemi.

Jako základ pro tato doporučení posloužil materiál vypracovaný Německou angiologickou společností, publikovaný v roce 2015, který byl v rámci výboru ESVM postupně upravován, aktualizován a na závěr schválen v 19 členských zemích ESVM. Text má 79 stran, obsahuje celkem 128 formulovaných doporučení, 12 tabulek a 431 literárních odkazů. Text je členěn do devíti kapitol, začínajících definicí onemocnění, jeho výskytem, diagnostikou, léčebnými postupy a končí závěrečnou částí, týkající se problematiky starších osob. Jde o velmi obsáhlý a cenný zdroj informací, dotýkající se téměř všech současných klinických aspektů ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). V názvu je uveden termín periferní tepenná onemocnění, vlastní text se však týká výhradně ICHDK aterosklerotické etiologie a jinými chorobnými stavy ani jinými oblastmi cirkulace se nezabývá.

V našem článku bychom chtěli na tento nový doporučený postup a možnost jeho použití upozornit. Přeložili jsme proto do češtiny následující souhrn hlavních nebo nových doporučení, seřazených podle pořadí jednotlivých kapitol a s odkazem na stránky originálního textu, kde čtenář může získat důležité doplňující informace k uvedenému tématu.

1 – Postup při vypracování dokumentu (str. 7)

Úvodní část žádná doporučení neobsahuje, popisuje cíle, metodiku a způsob vypracování dokumentu. Pro charakteristiku významnosti jednotlivých doporučení a síly důkazů byl použit stejný systém, jako v případě dříve publikovaných mezinárodních guidelines, vypracovaných Evropskou kardiologickou společností nebo Evropskou společností pro cévní chirurgii.[2]

2 – Definice a epidemiologie (str. 10)

Doporučení:

- pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) je třeba vždy považovat za osoby s vysokým rizikem vzniku dalších vaskulárních příhod v jiných cévních řečištích *(především koronárním a cerebrovaskulárním) (str. 12),*
- u pacientů s ICHDK je třeba optimalizovat léčbu současného koronárního onemocnění a srdečního selhání *(které může mít význam pro zlepšení projevů ICHDK) (str. 12),*
- u pacientů s renální insuficiencí je nutné pátrat nejen po aterosklerotických změnách ale i po mediokalcinóze končetinových tepen, která zhoršuje prognózu *(a komplikuje vyšetřovací metody i léčbu) (str. 13).*

3 – Diagnóza ICHDK (str. 15)

Doporučení:

- v rámci klinického vyšetření pacientů s ICHDK pravidelně prohlížet nohy a chodidla *(k nalezení/vyloučení trofických změn) (str. 16),*
- hodnoty ABI (*ankle/brachial index*) 0,9 a méně prokazují přítomnost klinicky významné ICHDK (*str. 17),*
- u pacientů s trofickými změnami, s diabetes mellitus a u všech osob s ABI vyšším než 1,3 používat k detekci ICHDK i měření indexu palec/paže (TBI – toe/brachial index), vzhledem k možnému ovlivnění hodnot ABI mediokalcinózou končetinových tepen *(digitální tepny obvykle nejsou mediokalcinózou postiženy, vhodnou alternativu představuje duplexní sonografické vyšetření tepen DK, je-li dostupné) (str. 19).*

4 – Léčba ICHDK – úvod (str. 24)

Doporučení:

- u pacientů s kritickou končetinovou ischemií je třeba využít multidisciplinárního přístupu k léčbě ischemických bolestí, kardiovaskulárních rizikových faktorů a komorbidit *(před-*

nostní způsob léčby je endovaskulární nebo chirurgická revaskularizace, proveditelná u 70–90 % pacientů s kritickou končetinovou ischemií) (str. 25).

5 – Konzervativní léčba ICHDK – rizikové faktory (str. 27)

Doporučení:

- ukončení kouření (ev. abstinence jiných látek užívaných inhalací na ICHDK, například cannabis) důsledně doporučovat všem pacientům s ICHDK (*str. 27),*
- zajistit odvykací programy pro kuřáky, zahrnující skupinovou terapii, nikotinové náhražky a zdravotnický dohled (*str. 27),*
- kouření elektronických cigaret zvážit jako přechodné opatření k usnadnění ukončení kouření běžných cigaret (*vzhledem k možným nežádoucím účinkům na endotel počítat s krátkodobým/přechodným využitím) (str. 27),*
- podávání statinů u pacientů s ICHDK je indikováno především k prevenci kardiovaskulárních příhod. Statiny u ICHDK snižují morbiditu a mortalitu a jsou doporučeny ty nejúčinnější v maximálních dávkách u všech pacientů, kteří je tolerují (*str. 28),*
- koncentrace krevních lipidů je důležité sledovat k dosažení doporučeného poklesu, nejsou důležité pro samotné nasazení statinů (*str. 28),*
- doporučené cílové hodnoty LDL-cholesterolu pro pacienty s ICHDK jsou 1,8 mmol/l nebo jejich redukce o 50 % *(v roce 2019 nově publikovaná doporučení ESC/EAS uvádějí cílové hodnoty LDL-cholesterolu 1,4 mmol/l – pacienti s ICHDK jsou řazeni „do velmi vysokého rizika", v případě opakovaných cévních příhod/nutnosti revaskularizačních výkonů během dvou let se dokonce zvažuje snížení LDL-cholesterolu pod 1,0 mmol/l) (str. 28),*
- kombinace statinů s ezetimibem připadá v úvahu k dosažení lepší tolerance statinů (při sníženém dávkování) nebo k dosažení doporučených cílových hodnot LDL-cholesterolu (*str. 28),*
- u pacientů nedosahujících při maximálních tolerovaných dávkách vysoce účinných statinů *(atorvastatin a rosuvastatin*) a ezetimibu cílových hodnot LDL-cholesterolu se doporučuje zvážení nasazení inhibitorů PCSK9 (*záleží i na hrazení plátci zdravotní péče – pojišťovnách) (str. 28),*
- u všech pacientů s diabetes mellitus se doporučuje pátrat po přítomnosti ICHDK, přednostně s použitím měření TBI (index palec/paže) *(případně duplexním ultrazvukovým vyšetřením je-li dostupné) (str. 30),*
- u všech pacientů s ICHDK se doporučuje pátrat po přítomnosti diabetes mellitus a případně zajistit jeho účinnou léčbu (*str. 30),*
- při léčbě hypertenze se doporučuje dosáhnout spíše hodnot 130/80 než 140/90 mmHg, pokud je tato léčba tolerována (*str. 31),*
- u symptomatických pacientů s ICHDK je indikováno podávání inhibitorů agregace destiček k sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod; přednost může mít klopidogrel nebo tikagrelor před aspirinem (*str. 32),*
- na základě výsledků studie COMPASS u pacientů s ICHDK připadá v úvahu podávání kombinace acetylsalicylové kyseliny/aspirinu 100 mg/denně a rivaroxabanu 2× 2,5 mg/denně, pokud není zvýšené riziko krvácení nebo jiná kontraindikace *(výsledky studie VOYAGER potvrdily platnost doporučení i pro pacienty po revaskularizačních operacích nebo endovaskulárních intervencích) (str. 34).*

6 – Konzervativní léčba symptomů ICHDK (str. 35)

Doporučení:

- u pacientů s intermitentními klaudikacemi je optimální cvičení cílené na cévní systém pod dozorem instruktora, prováděné nejméně 3× týdně v délce nejméně 30 minut a nejméně po dobu tří měsíců (*str. 35*),
- chirurgické nebo endovaskulární revaskularizace představují léčebný postup první volby u pacientů s kritickou končetinovou ischemií (*str. 36*),
- multidisciplinární přístup cévních specialistů by měl být využit u všech pacientů s kritickou končetinovou ischemií, vedle primární revaskularizace, také k léčbě bolesti, kardiovaskulárních rizikových faktorů a souběžných onemocnění (*str. 36).*

7 – Intervenční léčba ICHDK (str. 41)

Doporučení:

- pacienti s kritickou končetinovou ischemií by měli být odesíláni a léčeni ve specializovaných zařízeních (optimálně v akreditovaných vaskulárních centrech) poskytujících potřebnou diagnostiku a neodkladné léčebné postupy u těchto těžce nemocných a rizikových pacientů (*str. 43),*
- účinná léčba a prevence bolestí je jedním z důležitých předpokladů pro úspěšné provedení katetrizačních intervencí (*str. 43).*

8 – Péče o pacienty podstupující cévní intervence (str. 53)

Doporučení:

U pacientů po intervencích pro intermitentní klaudikace se doporučuje (*str. 62*)

- zařazení do rehabilitačních programů,
- instruktáž o strukturovaném tréninku chůze,
- optimalizace sekundární prevence a snížení kardiovaskulárního rizika,
- zlepšení součinnosti pacienta a podpora účasti pacientů na společenském životě.

9 – ICHDK u starších pacientů (str. 63)

Doporučení:

- palpace periferních pulzací na nohou jako součást klinického vyšetření starších pacientů i když nemají příznaky ICHDK k odhalení postižení v oblasti pedálních tepen. U pacientů bez hmatných pulzací je nezbytné provést podrobnější cévní vyšetření, i když nemají trofické změny, k zabránění ulcerací a svalové atrofie, která může přispívat i k riziku pádu (*str. 63*).

Poznámka:

Výše uvedený souhrn nejdůležitějších doporučení je součástí guidelines, byl sestaven autory textu a představuje jen malou část z toho, co dokument pro využití v klinické praxi nabízí. Na několika místech jsme si dovolili přidat malou poznámku (vyznačeno kurzivou), týkající se především doplnění některých recentních informací, které v době přípravy guidelines nebyly ještě k dispozici. Tak jako v jiných případech, doporučení nemají právní závaznost a při využití v praxi je třeba počítat s jejich modifikací na základě posouzení celkové situace. Pokud jde o sílu evidence, většina doporučení obsažená v tomto přehledu patří do první třídy, se všeobecným souhlasem o jejich platnosti. Výjimku představují závěry týkající se elektronických cigaret, použití kombinace ezetimibu a statinů a kombinace rivaroxabanu s kyselinou acetylsalicylovou, které jsou méně podloženy a patří do kategorie postupů připadajících ke zvážení.

Dokument publikovaný v časopise Vasa je volně přístupný a lze jej získat z internetu. Kromě toho je k dispozici publikace obsahující kompletní český překlad všech doporučení[6] se stručným komentářem (viz odkazy na webové stránce České angiologické společnosti).

Literatura

1. Frank, U., Nikol, S., Belch, J. for the ESVM. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. VASA 48, Supl. 102: 1–79, 2019.
2. Management of peripheral arterial disease (PAD) Transatlantic Intersociety Consensus (TASC). Int Angiol 19, Supl. 1: 1–304, 2000.
3. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A. et al. Intersociety Consensus for Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45, Suppl.: S5–S67, 2007.
4. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 290: 140–205, 2019.
5. 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.
6. Piťha, J., Roztočil, K. za výbor České angiologické společnosti. Doporučený postup ESVM pro ischemickou chorobu dolních končetin. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou angiologickou společností. (v tisku)

Studie CARAVAGGIO a její přínos pro praxi

Jana Hirmerová

2. interní klinika, LF UK a FN Plzeň

Úvod

Je známo, že pacienti s nádorovým onemocněním mají vyšší riziko tromboembolických komplikací (TEN – tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie) a že antikoagulační terapie u onkologických nemocných je často problematická. Odborná doporučení donedávna zdůrazňovala preferenci nízkomolekulárního heparinu (low-molecular-weight heparin, LMWH) před warfarinem. Ve srovnání s pacienty neonkologickými je totiž warfarin u onkologicky nemocných spojen s vyšším rizikem jak krvácivých komplikací, tak i recidivy TEN a bylo prokázáno, že léčba LMWH má u nemocných s malignitou lepší účinnost.[1] V posledních dvou letech byla doporučení doplněna o možnost užití přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC), konkrétně edoxabanu a rivaroxabanu, a to na základě výsledků studií HOKUSAI-VTE Cancer a ADAM-VTE. Ty prokázaly noninferioritu edoxabanu a rivaroxabanu oproti dalteparinu v léčbě TEN asociované s malignitou (resp. srovnatelnou účinnost DOAC, s trendem k lepší účinnosti). Ukázalo se však také, že klinický benefit DOAC je do jisté míry limitován vyšším rizikem krvácení, a to zejména krvácení z gastrointestinální traktu (GIT). Ve studii HOKUSAI-VTE Cancer byl ve skupině edoxabanové častější výskyt závažného krvácení, a to zejména krvácení z horní části GIT u nemocných s nádory v této lokalizaci. Do studie ADAM-VTE byli nemocní s tumorem v horní části GIT zařazováni jen na samém počátku, ale poté během studie, právě pro vyšší výskyt krvácení, byly nádory v horní části GIT začleněny do vylučovacích kritérií.[2,3,4] Výsledky další velké studie porovnávající DOAC oproti LMWH byly proto velmi očekávány.

Design studie

CARAVAGGIO, mezinárodní randomizovaná otevřená (open-label) studie, probíhala v mnoha zemích, celkově bylo zahrnuto 1 155 pacientů. Autoři porovnávali šestiměsíční léčbu apixabanem (přímé orální antikoagulans – inhibitor aktivovaného faktoru X) v dávce 10 mg 2× denně po 7 dní, poté 5 mg 2× denně oproti dalteparinu v dávce 200 IU/kg s.c. po dobu jednoho měsíce, poté 150 IU/kg.

Byla použita následující zařazovací kritéria:

- akutní symptomatická či incidentální (tj. zjištěná při zobrazovacím vyšetření prováděném z jiné indikace, než je podezření na TEN) proximální HŽT na dolních končetinách, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)
- onkologické onemocnění (kromě bazaliomu, spinaliomu, primárních nádorů mozku, mozkových metastáz, akutní leukémie), diagnostikované či aktivní v posledních dvou letech

Vylučovací kritéria zahrnovala následující faktory:

- provedení trombektomie, implantace kaválního filtru, trombolýzy
- antikoagulační léčba z jiné indikace či její zahájení již před randomizací
- očekávaná doba dožití <6 měsíců, hodnota ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status) 3–4 (tj. pacient jen velmi omezeně schopen či zcela neschopen sebepéče)
- závažné jaterní poškození, kreatininová clearance <30 ml/minutu
- nekontrolovaná hypertenze
- bakteriální endokarditis
- aktivní krvácení či kontraindikace antikoagulační léčby
- počet krevních destiček <75×10^9/l, hemoglobin <80 g/l
- anamnéza heparinem indukované trombocytopenie
- ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce
- současné užívání thienopyridinů, kyseliny acetylsalicylové v dávce >165 mg, duální antiagregační medikace, silných inhibitorů či induktorů enzymu CYP3A4 (ze systému cytochromů P450) či Pgp (transportní P-glykoprotein)
- nedávná operace mozku, páteře či očí

Jako primární výstup byly porovnány:

- účinnost apixabanu oproti dalteparinu, resp. výskyt objektivně prokázané recidivy TEN
- proximální HŽT na dolní končetině, symptomatické či incidentální
- symptomatické HŽT na horní končetině
- PE (symptomatické či incidentální)
- bezpečnost, resp. výskyt závažného krvácení („major bleeding“) – definováno jako:
- akutní krvácení vedoucí k poklesu hemoglobinu o ≥20 g/l nebo
- vedoucí k nutnosti podání ≥2 transfuzních jednotek erytrocytů nebo
- krvácení v některé z kritických lokalizací: intrakraniální, intraspinální, intraokulární, perikardiální, retroperitoneální, intraartikulární, intramuskulární s kompartment syndromem
- fatální krvácení
- krvácení s nutností akutní chirurgické intervence

Charakteristiky pacientů

Do skupiny apixabanové bylo zařazeno 576 pacientů, do dalteparinové 579 pacientů. Průměrný věk v obou skupinách se pohyboval kolem 67,2 let, zastoupení mužů a žen v obou skupinách bylo téměř vyrovnané. Tromboembolická příhoda byla incidentální přibližně ve 20 % v obou skupinách.

Co do zastoupení jednotlivých typů či lokalizací malignit se obě skupiny významně nelišily. Karcinom GIT nebyl vylučovacím kritériem, přibližně třetina účastníků studie měla tumor v této lokalizaci. Kolorektální karcinom byl přítomen v 21 % v apixabanové skupině a v 19,5 % v dalteparinové; karcinom pankreatu či hepatobiliární v 7,6 %, resp. v 7,4 % a karcinom v horní části GIT ve 4 %, resp. 5,4 %. Mezi velmi málo zastoupené malignity patřily tumory hlavy a krku, kostí a měkkých tkání, hematoonkologická onemocnění a melanom.

Výsledky

Apixaban ve srovnání s dalteparinem potvrdil noninferioritu co do účinnosti, dokonce trend k lepší účinnosti (bez dosažení statistické významnosti) – k recidivě TEN došlo u 5,6 % léčených apixabanem a u 7,9 % léčených dalteparinem (poměr rizik – hazard ratio, HR 0,63, 95% interval spolehlivosti CI 0,37–1,07). Výskyt závažného krvácení se významně nelišil v obou skupinách (3,8 % po apixabanu a 4,0 % po dalteparinu – HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69).

Důležitou informaci přineslo zhodnocení výskytu závažného krvácení do GIT – to se rovněž v obou skupinách významně nelišilo a bylo nízké – 1,9 % v apixabanové a 1,7 % v dalteparinové skupině.

Sekundárním výstupem byl výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení (to je definováno jako manifestní krvácení nesplňující kritéria závažného krvácení, avšak spojené s nutností lékařského ošetření či neplánované návštěvy lékaře nebo přechodného vynechání antikoagulační léčby) – ani v tomto ukazateli nebyl statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami – 9 % po apixabanu a 6 % po dalteparinu – HR 1,42; 95% CI 0,88–2,30.

Shrnutí výsledků studie CARAVAGGIO

Autoři studie hodnotí apixaban v léčbě TEN asociované s malignitou jako noninferiorní ve srovnání s dalteparinem (tedy dosavadním „zlatým standardem" u onkologických nemocných s TEN) a zdůrazňují bezpečnost apixabanu v této indikaci, resp. skutečnost, že apixaban nevedl k vyššímu výskytu závažného krvácení, a to ani u nemocných s tumory GIT.[5]

Možné limitace použití DOAC u onkologických nemocných v praxi

Uvedené výsledky jsou jistě pro použití apixabanu u TEN asociované s malignitou velmi povzbudivé, přesto je třeba mít na zřeteli některé možné problémy a limitace léčby DOAC u onkologických nemocných, zejména pak riziko interakcí s protinádorovou léčbou (mnohdy opomíjené), nemožnost perorálního příjmu (mucositida, nauzea, zvracení) či stavy limitující absorpci (a tedy účinnost) perorálních léků (např. stav po gastrektomii, kolektomii). Předávkování hrozí u závažné renální insuficience, riziko krvácení narůstá u těžší trombocytopenie či u některých slizničních nádorů. Určité typy onkologických onemocnění byly ve studii CARAVAGGIO zastoupeny jen málo (hematoonkologická onemocnění, mozkové nádory, melanom, neuroendokrinní tumory), u těch tedy máme stále nedostatek důkazů o účinnosti a bezpečnosti DOAC.[6]

Závěr

Výsledky studie CARAVAGGIO obohacují naše možnosti volby antikoagulační léčby u pacientů s TEN asociovanou s malignitou a rozšiřují i spektrum onkologických pacientů, u nichž bude možno použít orální antikoagulans. Lze očekávat, že apixaban se stane součástí odborných doporučení pro léčbu TEN asociované s malignitou.

Literatura

1. Lyman, G. H., Bohlke, K., Khorana, A. A. et al.; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 33, 6: 654–656, 2015.
2. Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P. et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 378, 7: 615–624, 2018.
3. Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 36, 20: 2017–2023, 2018.
4. Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 38, 5: 496–520, 2020.
5. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 382, 17: 1599–1607, 2020.
6. Moik, F., Pabinger, I., Ay, C. How I treat cancer – associated thrombosis. ESMO Open 5, 1: e000610, 2020.

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
LF UK a FN Plzeň
2. interní klinika
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: hirmerova@fnplzen.cz

Difuzní alveolární hemoragie: komplikace léčby thiamazolem

Petra Sehnalová

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Difuzní alveolární hemoragie (DAH) je klinický syndrom charakterizovaný difuzním poškozením plicní mikrocirkulace, vedoucím ke krvácení do alveolů a periferních dýchacích cest. Na polékovou příčinu DAH je třeba pomýšlet při vyloučení ostatních možných příčin – infekce, systémových vaskulitid, traumatu a poruchy koagulace. Difuzní alveolární hemoragie může být komplikací tyreostatické léčby. Kazuistika prezentuje vzácnou příčinu hemoptýzy u 47leté pacientky léčené pro tyreotoxikózu thiamazolem (methimazolem). Bronchoskopické vyšetření u pacientky prokázalo difuzní alveolární hemoragii. Příčinou byl pneumotoxický vliv thiamazolu bez průkazu ANCA pozitivní vaskulitidy. Vysazení thiamazolu a systémová kortikoterapie vedly k úplnému uzdravení pacientky. Jako definitivní řešení tyreotoxikózy byla pacientce provedena totální tyreoidektomie.

Klíčová slova

- ANCA negativní vaskulitida
- bronchoalveolární laváž
- difuzní alveolární hemoragie
- thiamazol
- methimazol

Summary

Diffuse alveolar haemorrhage: a complication of thiamazole therapy

Diffuse alveolar haemorrhage (DAH) is a clinical syndrome characterized by diffuse damage to lung microcirculation causing blood to accumulate in alveoli and peripheral airways. Drug-induced DAH should be considered if other causes, such as infection, systemic vasculitis, trauma and coagulation disorders, are ruled out. Antithyroid drugs may induce DAH. The case report presents a rare aetiology of haemoptysis in a 47-year-old female treated for hyperthyroidism with thiamazole (methimazole). Bronchoscopy revealed diffuse alveolar haemorrhage due to pneumotoxic effect of thiamazole with no evidence of ANCA positivity. Thiamazole discontinuation and treatment with steroids led to complete recovery. Total thyroidectomy was performed as a definitive treatment for hyperthyroidism.

Keywords

- ANCA negative vasculitis
- bronchoalveolar lavage
- diffuse alveolar haemorrhage
- thiamazole
- methimazole

Úvod

Graves-Basedowova nemoc (GB) je nejčastější příčinou tyreotoxikózy s prevalencí 0,5–2 %, maximum manifestace je u žen mezi 20–49 lety a 60–69 lety a poměr ženy/muži je 10 : 1.[1] Základním krokem v léčbě je nasazení tyreostatik: thiamazol (synonymum methimazol je používáno v anglické literatuře) nebo propylthiouracil, dříve carbimazol. K vzácným nežádoucím účinkům této léčby patří difuzní alveolární hemoragie (DAH). První zmínka v literatuře o DAH a tyreostatické léčbě je z roku 1993.[2]

DAH je klinický syndrom charakterizovaný difuzním poškozením plicních kapilár, arteriol a venul, vedoucím ke krvácení do alveolů a periferních dýchacích cest. Pro diagnostiku je zásadní bronchoskopie s vyšetřením bronchoalveolární laváže s charakteristickým nálezem progresivního hemoragického zbarvení v po sobě následujících podílech bronchoalveolární lavážní tekutiny.[3] Mezi hlavní symptomy patří dušnost, kašel, teploty a hemoptýza. Hemoptýza může chybět až v třetině případů, přesto může docházet k významné anemizaci. Nemocný je ohrožen rozvojem respirační insuficience. V radiologickém obraze dominují difuzní plicní infiltráty.[4,5]

U většiny DAH po tyreostatiku se prokáže ANCA asociovaná vaskulitida. Uvádím raritní kazuistiku DAH a ANCA negativní vaskulitidy po dlouhodobé léčbě thiamazolem (methimazolem).

Kazuistika

47letá pacientka, nekuřačka, s recidivující tachyfibrilací síní po opakovaných neúspěšných elektrických kardioverzích, na antikoagulační terapii warfarinem, antiarytmické léčbě metoprololem a propafenonem, s Graves-Basedowovou tyreotoxikózou s opakovanými relapsy onemocnění, byla přijata na interní oddělení pro hemoptýzu. Pro tyreotoxikózu byla pacientka dispenzarizována a léčena na jiných pracovištích, celková doba léčby thiamazolem byla při přijetí cca 5 let, 6 týdnů před při-

von Basedow Karl Adolph (1799–1854) – německý lékař. Vystudoval na univerzitě v Halle, později praktikoval medicínu v Merseburgu. S jeho jménem je spojeno tyreotoxické koma (B. koma), Basedowův oční syndrom a nemoc charakterizovaná „merseburskou triádou" – hypertyroidismem, strumou, exoftalmem, tedy choroba, kterou Georg Hirsch nazval Basedowovou nemocí a kterou dnes známe spíše pod jménem Graves-Basedowova choroba. (zdroj informací: archiv redakce)

Graves Robert James (1797–1853) – irský lékař. Společně J. M. Turnerem (známým malířem) procestoval Evropu, při čemž uplatnil mj. svůj velký talent pro cizí jazyky. Vystudoval medicínu v Dublinu, kde v pozdějších letech zastával řadu významných lékařských i pedagogických funkcí. Jednou z jeho aktivit bylo např. editování (společně s R. Kanem) Dublin Journal of Medical an Chemical Science. (zdroj informací: archiv redakce)

jetím byla dávka thiamazolu navýšena z 10 mg/den na 30 mg/den. Pacientka měla dále v anamnéze operaci prsu pro karcinom, následovanou chemoradioterapií a hormonální léčbou anastrozolem.

Při příjmu udávala dva týdny kašel, týden malou hemoptýzu, bez bolestí na hrudníku či dušnosti. Vstupně byla ventilačně i oběhově stabilní, měla mírný exoftalmus a hmatnou strumu, ostatní fyzikální nález byl v mezích normy.

Laboratorně byla zjištěna suprese tyreotropního hormonu (TSH) a hraničně snížená hladina volného tyroxinu (fT4) odpovídající tyreotoxikóze korigované tyreostatickou léčbou. Dále měla pacientka mírně zvýšenou sedimentaci (33/56) a hodnota CRP byla 11,5 mg/l. Ostatní laboratorní nálezy (renální funkce, vyšetření moči chemicky a vyšetření močového sedimentu, proteinurie, krevní obraz a D-dimery) byly v normě. Koagulační parametr INR 2,09 odpovídal účinné léčbě warfarinem.

Ambulantně byl pacientce proveden skiagram hrudníku s nálezem mnohočetných neostře ohraničených skvrnitých zastínění (obr. 1). Při přijetí k hospitalizaci bylo doplněno CT hrudníku, které potvrdilo mnohočetné infiltráty alveolárního charakteru v plicním parenchymu (obr. 2). Následovalo bronchoskopické vyšetření s nálezem difuzního endobronchiálního krvácení (obr. 3), provedená bronchoalveolární laváž měla pro DAH charakteristický nález progresivního hemoragického zbarvení v po sobě následujících podílech bronchoalveolární lavážní tekutiny (v diferenciálním rozpočtu bronchoalveolární laváže bylo nalezeno 74 % makrofágů, 15 % neutrofilních granulocytů, 1 % eozinofilních granulocytů, 10 % lymfocytů, dále velké množství siderofágů na hemoragickém pozadí). Cytologický nález byl benigní (PAP II). Při přijetí byl taktéž proveden imunologický screening se zaměřením na diagnostiku systémových vaskulitid.

Vstupně byla pacientce vysazena antikoagulace, podávána hemostyptika a venotonikum. Pro možnou infekční příčinu byla zahájena empirická antibiotická léčba klarithromycinem. Mírná hemoptýza pokračovala i na zavedené terapii a po normalizaci koagulačních parametrů. Pro suspekci na možný pneumotoxický účinek byla ukončena léčba thiamazolem. Zároveň byla zahájena systémová kortikoterapie v úvodní denní dávce 0,5 mg prednisonu/kg t. hm. Při této léčbě hemoptýza postupně zcela odezněla. Kontrolní CT vyšetření hrudníku v odstupu čtyř týdnů ukázalo jasnou regresi plicních infiltrátů. Výsledky provedených vyšetření neprokázaly infekční příčinu. Nespecifická i specifická kultivace a mykologické vyšetření bronchoalveolární laváže bylo negativní. Klinický obraz ani provedená imunologická vyšetření nesvědčila pro systémovou vaskulitidu, panel autoprotilátek (ANA, dsDNA, ANCA, anti-GBM) byl negativní.

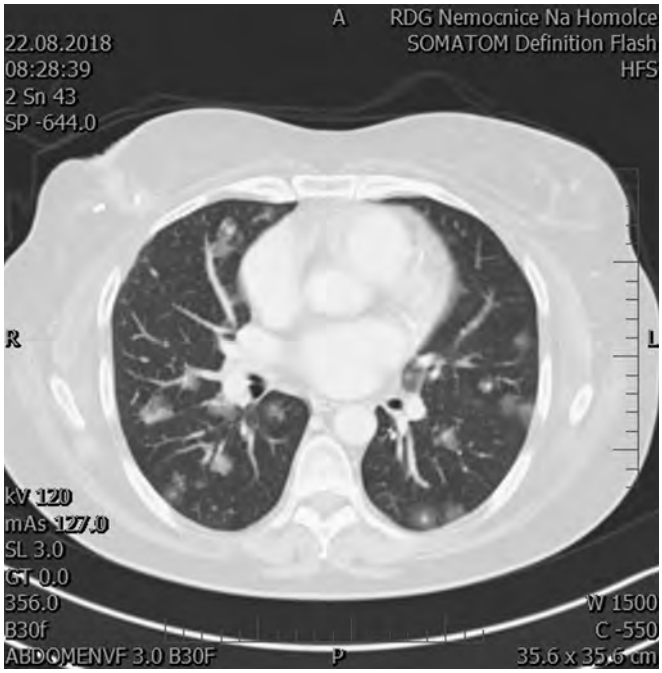
Po vysazení tyreostatické léčby se stav pacientky komplikoval recidivujícími paroxysmy tachyfibrilace síní. S ohledem na anamnézu opakovaných relapsů Graves-Basedowovy tyreoto-

Obr. 1: RTG nález mnohočetných neostře ohraničených skvrnitých zastínění při DAH



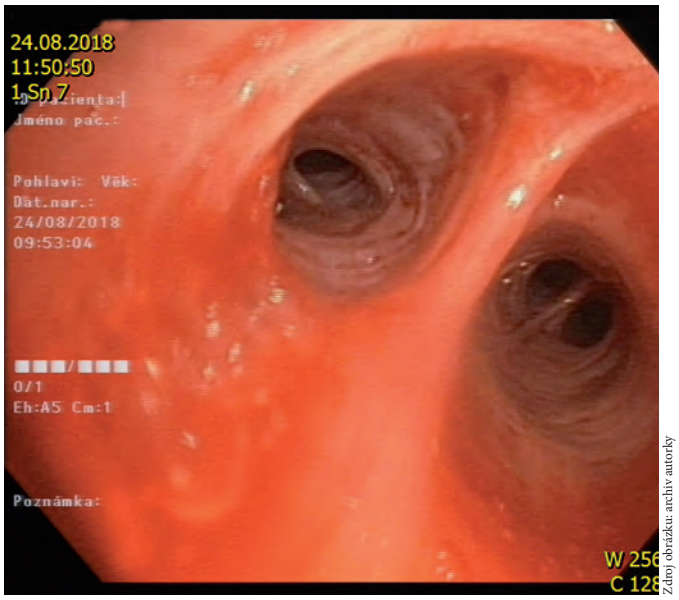
Zdroj obrázku: archiv autorky

Obr. 2: CT nález mnohočetných infiltrátů alveolárního charakteru při DAH



Zdroj obrázku: archiv autorky

Obr. 3: Bronchoskopický nález difuzního endobronchiálního krvácení při DAH

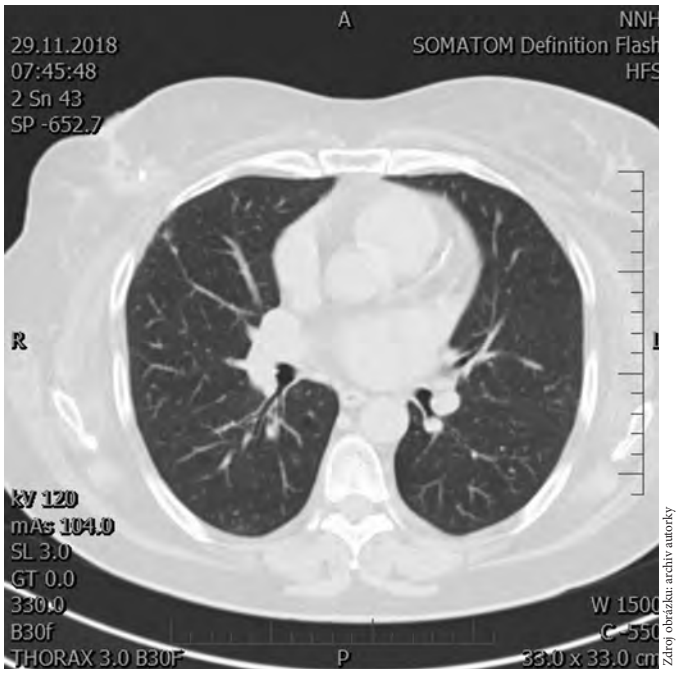


Zdroj obrázku: archiv autorky

xikózy, kontraindikaci antikoagulace a neuspokojivou rate-control fibrilace síní jsme časně přistoupili k provedení totální tyreoidektomie. Operační výkon proběhl bez komplikací. Histologické vyšetření prokázalo toxickou strumu s výraznou chronickou produktivní tyreoiditidou. Po výkonu jsme zahájili substituční terapii levothyroxinem a pacientka byla dimitována ve stabilizovaném stavu, bez hemoptýzy, do ambulantní péče.

Další klinický vývoj byl příznivý, při ambulantních kontrolách pacientka neudávala žádné subjektivní obtíže a byla nadále bez hemoptýzy, trval klidný sinusový rytmus, systémová kortikoterapie byla postupně detrahována a po osmi týdnech vysazena. Kontrolní CT vyšetření plic v odstupu dvou měsíců od propuštění potvrdilo úplnou regresi plicních infiltrátů (obr. 4). Pacientka byla klinicky i laboratorně euthyroidní při substituci 75 µg levothyroxinu/den.

Obr. 4: Kontrolní CT za dva měsíce po propuštění s úplnou regresí plicních infiltrátů



Zdroj obrázku: archiv autorky

Diskuse

K vzácným nežádoucím účinkům tyreostatické léčby patří vaskulitida. Ve většině případů se jedná o ANCA asociovanou vaskulitidu a častěji je tato komplikace evidována při léčbě propylthiouracilem.[6] Dosud byly publikovány jen čtyři případy ANCA negativní vaskulitidy při léčbě thiamazolem (methimazolem). Ve dvou případech se pacienti prezentovali difuzní alveolární hemoragií[7,8], v jednom případě měl pacient kožní projevy vaskulitidy[9] a v jednom případě se jednalo o nefritidu[10].

Pro možnou polékovou etiologii DAH u naší pacientky svědčila časová souvislost symptomů a léčby thiamazolem při vyloučení jiné možné příčiny. U ostatních pacientkou užívaných léků nebyly nežádoucí účinky charakteru DAH dosud evidovány.[11] Suspekci na polékovou příčinu dále podpořilo následné úplné uzdravení pacientky po vysazení thiamazolu a terapii systémovými kortikoidy. V léčbě tyreotoxikózy jsme s ohledem na opakované relapsy zvolili totální tyreoidektomii jako definitivní řešení.

Z dostupných poznatků lze nicméně usuzovat, že nejen vysazení, ale i změna tyreostatika je možnou variantou léčby, neboť zkřížená reaktivita v rozvoji vaskulitidy po thiamazolu a propylthiouracilu nebyla popsána, i když tyto léčivé látky mají podobnou chemickou strukturu.[9] Dále z publikovaných zkušeností vyplývá, že při lehkém průběhu DAH nemusí být kortikoterapie nezbytná. Arai et al. prezentovali případ, kdy došlo k uzdravení pacienta po vysazení tyreostatika bez nutnosti léčby kortikoidy. Avšak při těžším průběhu DAH s hypoxemií byla pacientům kortikoterapie podávána vždy.[12]

Závěr

Na polékovou příčinu DAH je třeba pomýšlet při vyloučení ostatních možných příčin – infekce, systémových vaskulitid, traumatu a poruchy koagulace. DAH může být vzácnou komplikací tyreostatické léčby. Častěji byla tato komplikace dokumentována při léčbě propylthiouracilem, ale bylo publikováno i několik případů DAH při léčbě thiamazolem, většinou asociovaných s ANCA pozitivní vaskulitidou. U naší pacientky se jednalo o vzácný případ DAH po thiamazolu bez průkazu ANCA protilátek. Vysazení tyreostatické léčby a systémová kortikoterapie měly u naší pacientky dobrý léčebný efekt, nicméně vzhledem k malému počtu publikovaných případů zatím chybí jednoznačné doporučení.

Literatura

1. Vanderpump, M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 99: 39–51, 2011.
2. Dolman, K. M., Gans, R. O., Vervaat, T. J. et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet 342, 8872: 651–652, 1993.

3. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2014. (s. 301–302)
4. Kašák, V., Koblížek, V. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2009. (s. 46–59).
5. Schwarz, M. I. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. UpToDate, 2020. (online: www.uptodate.com/contents/the-diffuse-alveolar-hemorrhage-syndromes) [cit. 17. 4. 2020]
6. Lau, E. Y. F., So, S. Y., Chan, E. et al. Methimazole-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated diffuse alveolar haemorrhage in a Chinese woman with Graves' disease Hong Kong Med J 15, 3: 209–212, 2009.
7. Vignes, J., Khosravi, M. A unique case of diffuse alveolar hemorrhage associated with methimazole use. CHEST 150, Supl. 4: 520A, 2016.
8. Bhat, N. Diffuse alveolar hemorrhage: A rare complication of methimazole therapy. Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences 6, 6: 32–33, 2019.
9. Kanat, M.,Goksugur, N., Parlak, A. H. A case of methimazole induced leukocytoclastic vasculitis. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 4: 125–127, 2005. (online: www.turkjem.org/uploads/pdf/9-4-0_125-127.pdf)
10. Guo, H., Levitt, D., Munir, K. M. et al. Non-anti-neutrophil anti-cytoplasmic antibodies associated methimazole-induced nephritis. Journal of Endocrinology and Metabolism 8, 2–3: 47–51, 2018.
11. Camus, P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website (online: www.pneumotox.com) [cit. 17. 4. 2020]
12. Arai, N., Nemoto, K., Oh-Ishi, S. et al. Methimazole-induced ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar haemorrhage. Respirol Case Rep 6, 5: e00315, 2018.

MUDr. Petra Sehnalová
Interní oddělení Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha
e-mail: petra.sehnalova@homolka.cz

Publikováno: Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 3, 2020.

anotace

Chronické onemocnění povrchových žil – doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů



Na základě aktuálních mezinárodních doporučených postupů pro léčbu chronického žilního onemocnění připravil kolektiv autorů pod záštitou České angiologické společnosti JEP (MUDr. Petra Zimolová, prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D., MUDr. Marek Šlais, doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.) jednoduché resumé určené lékařům první linie, ale i specialistům v léčbě kožních a cévních onemocnění. Určen je k jednoduché orientaci v rozsáhlé problematice chronického onemocnění povrchových žil.

Jde o ucelenou publikaci, která se věnuje praktickým aspektům diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění. Právě snaha o názornou a jednoduchou prezentaci problematiky vedla autory k doplnění řady přehledových tabulek. Připojené anatomické nákresy povrchových žil s vyznačením nejvýznamnějších perforátorů mohou výrazně pomoci v orientaci při ultrazvukovém mapování povrchových žil a jsou unikem této publikace. Přehled aktuálních invazivních metod léčby, které zahrnují endovaskulární zákroky a otevřenou chirurgii, je strukturován do názorných tabulek. V rámci konzervativní léčby venofarmaky je popisována zásadní změna při posuzování jejich efektu na konkrétní symptomy chronického žilního onemocnění.

CVD je celoživotní, progredující a recidivující onemocnění s vysokou prevalencí. Znalost správné diagnostiky a léčby, založené na nejnovějších poznatcích, se tedy jeví jako elementární.

Publikace vyšla pod záštitou České angiologické společnosti a ve spolupráci s firmou Pierre Fabre Médicament.

Vydal Forinel Trading, 1. vydání v roce 2020, 20 stran. ISBN 978-80-907696-3-2

Kardiovaskulární a renovaskulární závěry studie DECLARE-TIMI 58

DECLARE-TIMI 58 byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná kardiovaskulární studie fáze IIIb.

Cílem studie bylo sledovat kardiovaskulární bezpečnost dapagliflozinu u diabetiků 2. typu v kardiovaskulárním riziku. Primárním bezpečnostním cílem byl stanoven kompozit (složený cíl MACE) sestávající z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a mozkové mrtvice. Primárním cílem účinnosti byl MACE a také samostatný kompozit složený z hospitalizace na srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Mezi sekundární cíle patřil kardio-renální složený cíl (pokles eGFR o více než 40 % k hodnotě pod 60 ml/min/1,73 m^2, konečné stadium renálního onemocnění ESRD a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) a dále úmrtí z jakékoliv příčiny.[1,4] Specifický renální cíl byl sestaven jako pokles eGFR o více než 40 % k hodnotě pod 60 ml/min/1,73 m^2, konečné stadium renálního onemocnění ESRD a úmrtí pouze z renálních nikoliv kardiovaskulárních příčin.[4]

Ve studii bylo zahrnuto 17 160 pacientů. Jednalo se o diabetiky 2. typu s průměrnými HbA_{1c} 47,5–113,1 mmol/mol, ve věku nad 55 let (muži), resp. nad 60 let (ženy).[1,4]

Z 17 160 účastníků studie mělo 47,6 % při vstupu do studie eGFR alespoň 90 ml/min/1,73 m^2, 45 % eGFR 60–90 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % eGFR pod 60 ml/min/1,73 m^2. 6 974 účastníků (40,6 %) mělo při vstupu do studie aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění a 10 186 pacientů bylo v kardiovaskulárním riziku reprezentovaném více než jedním rizikovým faktorem.[4]

Medián sledování činil 4,2 roku. Pacientům byl v aktivně léčeném rameni přidán ke stávající antidiabetické léčbě dapagliflozin v dávce 10 mg denně, v druhém rameni pak placebo.[1,4]

Kardiovaskulární výsledky

Z hlediska primárního bezpečnostního cíle dosáhl dapagliflozin non-inferiority vůči placebu a s vysokou statistickou validitou (HR 0,93, 95%CI 0,84–1,03, p<0,001 pro non-inferioritu, p=0,17 pro superioritu) prokázal, že nezvyšuje kardiovaskulární riziko vůči placebu.[1]

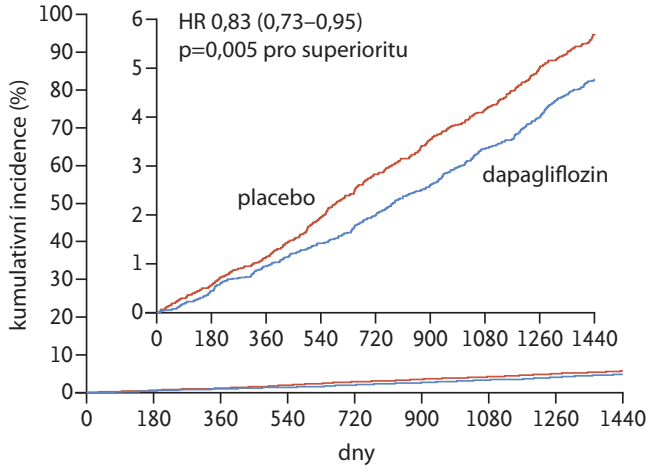
Z primárních účinnostních cílů byl statisticky signifikantně naplněn kompozitní cíl složený z hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,83, 95% CI 0,73–0,95, p=0,005), kde především hospitalizace pro srdeční selhání byla tahounem výsledků tohoto kompozitního cíle. Pozitivní trend byl zaznamenán i v ostatních parametrech kardiovaskulární účinnosti, nicméně nedosáhl statistické významnosti.[1]

Renovaskulární výsledky

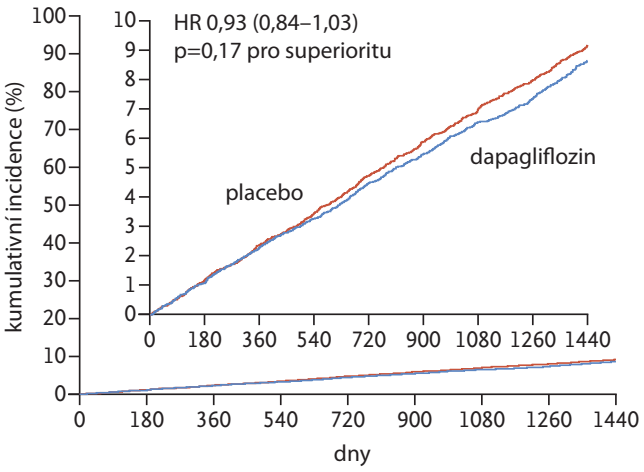
Kardio-renální endpoint byl dosažen v případě 4,3 % pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem a u 5,6 % pacientů na placebu. Sekundární renální složený cíl, sestavený z potvrzeného setrvalého poklesu eGFR o >40 % k eGFR pod 60 ml/min/1,73 m^2, konečného stadia renálního onemocnění (ESRD) a úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin vykázal pokles relativního rizika o 24 % a byl statisticky signifikantní (HR 0,76, 95% CI 0,67–0,87, p<0,001). Úmrtí z jakékoliv příčiny se vyskytlo v 6,2 % (dapagliflozin), resp. 6,6 % (placebo), a bylo tak dosaženo snížení rizika o 7 % (HR 0,93, 95% CI 0,82–1,04).

Renální specifický složený cíl (kompozit ochuzený o úmrtí z kardiovaskulárních příčin) reprezentující výsledek specifický pro renoprotektivitu byl snížen o 47 % (HR 0,53, 95% CI 0,43–0,66, p<0,0001). Bylo zaznamenáno snížení rizika jednotlivých komponent složeného renálního cíle – rizika setrvalého poklesu

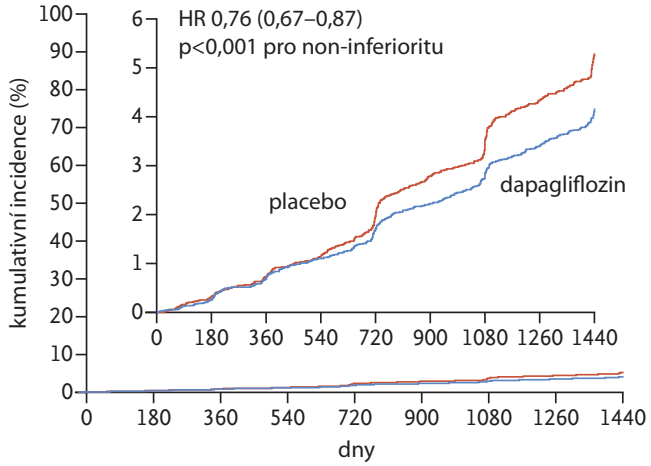
Obr. 1: Kompozitní cíl – hospitalizace pro srdeční selhání + úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve studii DECLARE-TIMI 58[1]



Obr. 2: Kompozitní cíl MACE ve studii DECLARE-TIMI 58[1]



Obr. 3: Kardio-renální kompozitní cíl ve studii DECLARE-TIMI 58[1]



eGFR o >40 % eGFR k eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² o 46 % a kombinovaného rizika konečného stadia onemocnění ledvin a úmrtí z renálních příčin o 59 %. Dapagliflozin vykázal příznivý vliv na albuminurii. Tyto účinky byly konzistentní napříč různými podskupinami pacientů.[4]

Diabetická ketoacidóza se vyskytla dle očekávání častěji u dapagliflozinu (0,3 % vs. 0,1 %, p=0,02), podobně jako míra infekcí genitálu, které vedly k přerušení léčby nebo které byly považovány za závažné nežádoucí účinky (0,9 % vs. 0,1 %, p<0,001).[1]

Dapagliflozin prokázal kardiovaskulární bezpečnost a současně kardiovaskulární benefit především ve snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.

Dapagliflozin vykázal přínos pro časnou prevenci chronické choroby ledvin (CKD) (velký podíl pacientů ve studii měl normální funkci ledvin) i pro zpomalení progrese CKD. Účinek byl prokázán jak u pacientů s anamnézou kardiovaskulárních komplikací, tak i u pacientů zatím pouze ve vysokém riziku.

Literatura

1. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P. et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 380, 4: 347–357, 2019.
2. Raz, I., Mosenzon, O., Bonaca, M. P. et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. Diabetes Obes Metab 20, 5: 1102–1110, 2018.
3. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. Am Heart J 200: 83–89, 2018.
4. Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. Lancet Diabetes Endocrinol 7, 8: 606–617, 2019.
5. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin in the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI 58). NCT01730534. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 3. 11. 2020]
6. Prázný, M. SGLT-2 inhibitory a jejich postavení v současné medicíně. Vnitřní lékařství 66, 2: 82–88, 2020.

Pozitivní výsledky studie VOYAGER PAD u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin

Karel Roztočil
Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

Standardní medikamentózní léčba u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) je zaměřena na kontrolu hlavních rizikových faktorů – diabetu, hypertenze, dyslipidemie – a její významnou součástí je podávání antitrombotik. Důležitost antitrombotické léčby vyplývá z patogeneze onemocnění, které je při končetinové ischemii provázeno hyperagregabilitou a zvýšenou aktivací destiček, zvýšenou tvorbou trombinu a sníženou fibrinolytickou aktivitou. O účinnosti antitrombotické léčby u pacientů s ICHDK bylo dosud málo podkladů ze studií zaměřených primárně na tuto skupinu pacientů. Většina informací pocházela ze subanalýz velkých klinických hodnocení zahrnujících pacienty s různými lokalizacemi aterosklerotického postižení a pacienti s ICHDK představovali jen část z nich.

Až dosud dominovalo především užívání protidestičkových látek, jejichž podávání samostatně nebo v duální kombinaci je indikováno na základě dosavadních klinických studií. Tabulka 1 uvádí přehled hlavních klinických situací doporučených podle Guidelines pro ischemickou chorobu dolních končetin publikovaných European Society of Vascular Medicine, které jsou v současnosti nejaktuálnější.[1]

Tab. 1: Indikace protidestičkové léčby

samostatně (SAPT)	• asymptomatický pacient s ICHDK, pokud má současně aterosklerózu v jiné lokalizaci • symptomatický pacient s ICHDK • pacient s ICHDK po revaskularizaci
duální (DAPT)	• pacient s ICHDK po protetickém bypassu pod kolenem • pacient s ICHDK po stentingu v infrainguinální oblasti

SAPT – single antiplatelet therapy, DAPT – dual antiplatelet therapy

Mnohem menší uplatnění bylo vyhrazeno pro antikoagulační léčbu. Mezinárodně respektované doporučené postupy, např. ACCP guidelines, nedoporučovaly samotná antikoagulancia k prevenci kardiovaskulárních příhod a mortality u pacientů s ICHDK.[2] Žádný přínos podávání antikoagulancií nebyl prokázán ani u osob s intermitentními klaudikacemi. Také studie týkající se dlouhodobé warfarinizace u pacientů po revaskularizačních operacích nepřinesly jednoznačné závěry, pokud jde o prevenci uzávěrů bypassů nebo celkovou mortalitu. Týká se to např. studie WAVE, která hodnotila efekt warfarinu ve srovnání s aspirinem nebo v kombinaci s jeho podáváním. Statistické vyhodnocení zjistilo významně méně uzávěrů bypassů při samotné antikoagulační léčbě, avšak ne v kombinaci s aspirinem, při které docházelo pouze ke zvýšenému krvácení a vyšší celkové mortalitě.[3] Tabulka 2 uvádí přehled stavů uváděných v současných doporučených postupech, při kterých připadá antikoagulační léčba v úvahu.

Tab. 2: Indikace antikoagulační léčby u pacientů s ICHDK

- tromboembolická etiologie ICHDK
- autologní infrainguinální žilní bypass
- intervence cestou arteria radialis periprocedurálně
- po perkutánních intervencích – samostatně nebo v kombinaci se SAPT

Názory na význam podávání antikoagulancií u pacientů s ICHDK se začaly měnit po zavedení tzv. nových nebo přímých antikoagulancií. Vůbec první zprávy o možné prospěšnosti kombinace malé dávky rivaroxabanu a aspirinu byly získány ve studiích ATLAS, zaměřených na pacienty s akutními koronárními příhodami.[4]

Významný posun, týkající se pacientů s ICHDK ale přinesla studie COMPASS, publikovaná v roce 2017.[5] Šlo o rozsáhlé randomizované, kontrolované klinické hodnocení efektu rivaroxabanu u pacientů s chronickou ICHS, chronickým periferním tepenným onemocněním nebo jejich kombinací, přičemž se porovnávaly tři různé léčebné postupy – 1) aspirin 1×100 mg denně, 2) aspirin 1×100 mg denně + rivaroxaban 2,5 mg 2× denně, 3) aspirin 1×100 mg + rivaroxaban 5 mg 2× denně. Po necelých dvou letech bylo klinické zkoušení ukončeno pro významný rozdíl v účinnosti kombinace léků ve srovnání se samotným aspirinem, pokud jde o výskyt kardiovaskulárních příhod a mortalitu. U pacientů s ICHDK byla kromě toho po podávání kombinace zjištěna i významná redukce počtu amputací. Na základě výsledků studie COMPASS byla kombinace nízké dávky rivaroxabanu (2×2,5 mg denně) s aspirinem (1×100 mg denně) uvedena do mezinárodních doporučených postupů[1,6] a začala se v klinické praxi používat k sekundární prevenci ischemických kardiovaskulárních příhod.

Studie VOYAGER PAD, která na COMPASS navázala, byla cíleně zaměřena na pacienty s ICHDK pokročilého stadia, in-

dikované k revaskularizačním výkonům.[7] Pro volbu uvedeného tématu bylo několik důvodů: 1) Prognóza pacientů s ICHDK je obecně tím horší, čím závažnější je nález na tepnách dolních končetin, jak je tomu u osob podstupujících cévní operaci nebo endovaskulární intervenci. 2) Pacienti s ICHDK indikovaní k revaskularizačním výkonům mají po úspěšně provedené intervenci nebo chirurgické léčbě přibližně 4× vyšší riziko akutní končetinové ischemie a o 30 % vyšší riziko infarktu myokardu než před výkonem. Akutní končetinová ischemie představuje závažnou situaci končící v 10–15 % případů amputací a provázenou přibližně 15–20% mortalitou za 1 rok. 3) Až dosud nebyla k dispozici evidence o způsobu vedení antitrombotické léčby u této vysoce rizikové skupiny pacientů.

Studie VOYAGER PAD začala v roce 2015, ukončena byla v roce 2019 a její výsledky zveřejněny v letošním roce.[7] Jednalo se o mezinárodní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické klinické hodnocení, probíhající v 542 vaskulárních centrech v celkem 34 zemích celého světa, včetně České republiky. Celkem bylo zařazeno 6 564 pacientů, kteří byli randomizováni do dvou srovnatelných skupin, dostávajících buď rivaroxaban 2×2,5 mg denně + aspirin 100 mg denně, nebo stejnou dávku placeba + aspirin 100 mg denně. Dvě třetiny celkového počtu pacientů byly zařazeny po úspěšném absolvování endovaskulární nebo hybridní intervence, jedna třetina zařazených byla po chirurgické revaskularizaci. Většina pacientů (77 %) byla k výkonu indikována pro limitující klaudikační potíže, 23 % osob mělo kritickou končetinovou ischemii.

Efekt léčby byl hodnocen souhrnným parametrem, složeným z akutní končetinové ischemie, vysoké amputace, infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Bezpečnost studované léčebné kombinace byla hodnocena sledováním výskytu krvácení s použitím dvou klasifikačních systémů – TIMI a ISTH. Statistické zpracování výsledků ukázalo významný rozdíl mezi oběma soubory pacientů, který se začal u primárně hodnoceného parametru projevovat přibližně po třech měsících sledování a postupně narůstal v celém dalším průběhu studie. Zatímco při aspirinu s placebem došlo po tříletém sledování k celkem 584 příhodám akutní končetinové ischemie a dalších kardiovaskulárních příhod (přibližně 20% výskyt), v souboru pacientů dostávajících kombinaci aspirinu s rivaroxabanem bylo jen 508 postižených pacientů (přibližně 17% výskyt) a tento rozdíl byl statisticky významný. Pokud jde o bezpečnost léčebné kombinace ASA + rivaroxaban, výskyt krvácivých komplikací se významně nelišil při hodnocení pomocí systému TIMI, avšak byl významně vyšší při použití kriterií Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH).

Dosud publikované údaje ze studie VOYAGER PAD představují její nejdůležitější výsledky, které budou jistě dodatečně obohaceny o další subanalýzy a přispějí ke zkvalitnění léčebných postupů u pacientů s ICHDK. Přínos studie je mimořádný z řady aspektů: 1) jde o práci hodnotící antitrombotickou léčbu speciálně na souboru pacientů s ICHDK, v rozsahu, který nebyl dosud k dispozici, 2) na rozdíl od dřívějších neúspěšných pokusů o použití warfarinu potvrzuje možnost klinického využití přímého antikoagulancia – rivaroxabanu, ke zlepšení prognózy pacientů s ICHDK po revaskularizaci končetinových tepen, 3) doplňuje výsledky studie COMPASS a rozšiřuje o další indikace možnost podávání kombinace malých dávek rivaroxabanu a aspirinu, která je účinnější než samotný aspirin.

Literatura

1. Frank, U., Nikol, S., Belch, J. et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa 48, Supl. 102: 1–79, 2019.
2. Sobel, M., Verhaeghe, R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American college of chest physicians evidence – based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 133, Supl. 6: S815–S843, 2008.
3. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 357, 3: 217–227, 2007.
4. Mega, J. L., Braunwald, E., Wiviott, S. T. et al.; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 366, 1: 9–19, 2012.
5. 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.
6. Björck, M., Earnshow, J. J., Acosta, S. et al. Editor´s choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of acute limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 59, 2: 173–218, 2020.
7. Bonaca, M. P., Bauersachs, R. M., Anand, S. S. et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Eng J Med 382, 21: 1994–2004, 2020.

MUDr. Karel Roztočil, CSc.
Klinika transplantační chirurgie
IKEM
Vídeňská 1958/9
140 21 Praha 4

Role venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kazuistiky pacientů

Jiří Hamous

Chirurgické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary

Souhrn

Správně nasazená léčba ověřeným venofarmakem představuje zásadní krok ke zlepšení kvality života pacientů s chronickým žilním onemocněním, prevenci progrese onemocnění a redukci rizika žilních a kožních změn. Tři prezentované kazuistiky dokládají také souvislost mezi compliance či noncompliance pacientů a účinnou kontrolou žilního onemocnění.

Klíčová slova

- chronické žilní onemocnění
- venofarmaka
- compliance

Summary

The role of venopharmaceuticals in the treatment of chronic venous disease – patient case reports

Properly implemented treatment with a proven venopharmaceutical is a crucial step in improving the quality of life of patients with chronic venous disease, as well as preventing disease progression and reducing the risk of venous and cutaneous changes. The three presented case reports also demonstrate a connection between the patients' compliance or noncompliance and the effective control of venous disease.

Keywords

- chronic venous disease
- venopharmaceuticals
- compliance

Úvod

Venofarmaka tvoří jeden ze základních pilířů léčby chronického žilního onemocnění (CVD, chronic venous disease). Svým účinkem pomáhají zabránit progresi onemocnění, získat nad ním kontrolu a tím výrazně zlepšují kvalitu života pacientů. V řadě případů tvoří „první a zároveň poslední" možnost reálného ovlivnění projevů žilní nedostatečnosti.

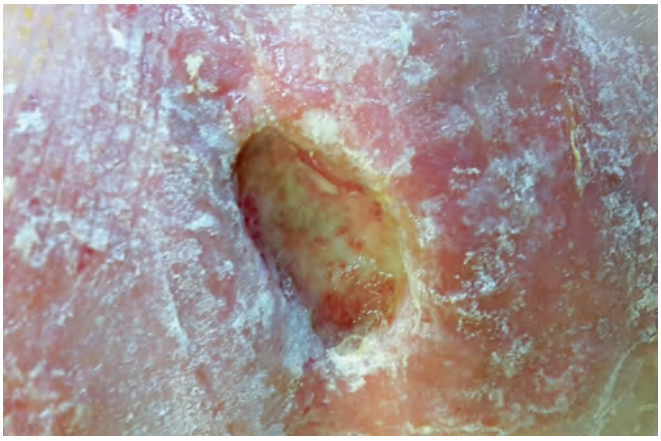
Farmakologická léčba venoaktivními látkami je známa od 60. let 20. století a podle nejnovějších doporučení[1] má své opodstatnění již v období, kdy se objeví první symptomy (tedy zatím bez viditelných známek onemocnění). Díky množství klinických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií a ovlivnění nejvíce patofyziologických procesů získala MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce obsahující 5 synergicky působících flavonoidů – diosmin, hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin[1,2,3,4]) v aktuálních doporučených postupech nejsilnější míru doporučení pro léčbu všech stadií CVD včetně stadia otevřeného bércového vředu.[1]

Výsledky léčby jsou patrné zejména při dlouhodobém sledování, a proto je naprosto klíčová adherence pacientů k léčbě.

Kazuistika 1

Pacientka (47 let) přišla do naší ordinace poprvé v říjnu 2016. Nad vnitřním kotníkem levé dolní končetiny měla několik měsíců otevřenou ulceraci, nyní o průměru cca 1 cm, s povleklou spodinou.

Obr. 1: Kazuistika 1 – ulcerace v říjnu 2016



Na levé dolní končetině v minulosti dvakrát prodělala hlubokou žilní trombózu. Nemocná je na trvalé antikoagulační terapii warfarinem, sledována hematologem. Kromě žilního onemocnění trpí občasnými bolestmi krční páteře, jiné zdravotní potíže nemá. Neužívá žádné další léky, ani hormonální kontraceptiva, je nekuřačka. Neprodělala žádnou operaci. Vede spíše sedavý způsob života, pracuje v kanceláři, pravidelně neprovozuje žádnou sportovní aktivitu.

Pacientku jsme odeslali k USG vyšetření, které ukázalo insuficienci v saphenofemorální a saphenopopliteální junkci, nepřítomnost refluxu v hlubokém žilním systému, nicméně přetrvávající parciální obliteraci lumen vena femoralis (nástěnné přestavěné trombotické hmoty) jako reziduum po proběhlé hluboké trombóze.

Na podkladě závěrů USG jsme operační léčbu inkompetence povrchních žil považovali za rizikovou, v prosinci 2016 jsme tedy definitivně doporučili konzervativní léčbu. Nemocná byla již od praktického lékaře vybavena kompresními punčochami, které nosila, byla dobře obeznámena s potřebnými režimovými opatřeními. Námi byla nasazena ještě MPFF (obchodní název Detralex) v kombinaci s antitrombotikem, doporučeny změny lokální terapie, kterou aplikovala pacientka sama.

Doplnění léčby o venofarmakum vedlo k rychlému zlepšení. Již při kontrole v březnu 2017 jsme konstatovali uzavření a zahojení bércové ulcerace. V září 2017 i při poslední kontrole v únoru 2018 byla pacientka bez potíží, bez defektu, předána k dalšímu sledování praktickému lékaři.

V naší ordinaci se opět objevila v květnu 2019 se znovuotevřenou ulcerací. Po poslední kontrole u nás (2018) začala volněji přistupovat k léčbě, medikaci přestala užívat, poté co jí došly léky v dubnu 2018. Stav postupně dospěl k recidivě ulcerace v podobném rozsahu jako na začátku léčby v roce 2016. Po obnovení léčebných opatření, předpisu nových kompresních punčoch a patřičné motivaci nemocné jsme dosáhli hojení ulcerace, kterou se podařilo uzavřít do září 2019. Při poslední kontrole v prosinci 2019 byl defekt nadále plně zahojen.

Nastolení rychlého hojení si vysvětlujeme zavedením režimových opatření, komprese a navrácením přípravku Detralex do celkové léčby pacientky. Tyto tři kroky patří mezi základní pilíře léčby všech stadií chronického žilního onemocnění, včetně toho nejtěžšího – stadia bércového vředu. Pro tento fakt svědčí i recidiva rány po vysazení léčby a zejména výsledky pěti prospektivních, randomizovaných a kontrolovaných studií, ve kterých bylo prokázáno rychlejší hojení obtížně se hojících ran žilní etiologie při použití MPFF už po šesti měsících.[5] Na základě těchto a dalších výsledků získal Detralex jako jediné venofarmakum nejvyšší sílu mezinárodních doporučení pro léčbu bércových vředů žilní etiologie.[1]

Kazuistika 2

59letý pacient vyhledal naší ordinaci poprvé v červnu 2015. Od roku 2011 měl střídavě otevřené bércové ulcerace na obou dolních končetinách, obě nad vnitřními kotníky. V roce 2012 podstoupil endovenózní léčbu, radiofrekvenční ablaci velké sapheny oboustranně. Kromě žilního onemocnění byl dosud léčen pouze pro arteriální hypertenzi. Vyjma léčby žil jiné operační zákroky neprodělal. Je provozovatelem restaurace, obézní, kuřák. Při léčbě ulcerací vyzkoušel už řadu lokálních prostředků, kompresní léčbu nikoli.

Z tříměsíčního průzkumu CVD control[6] v ambulancích 89 specialistů (angiologové, cévní chirurgové, dermatologové), který proběhl v loňském roce na vzorku 890 pacientů, vyplynulo, že 32 % pacientů nikdy nepodstoupilo sonografické vyšetření žil. Zarážející bylo, že téměř třetina z nich byli pacienti v pokročilém stadiu CVD. Bez řádně provedeného duplexního sonografického vyšetření není možné rozhodnout o zavedení kompresivní terapie, která je zcela klíčová pro hojení ran žilní etiologie. Je tedy chybou pacienta s nehojící se ránou na USG vyšetření neodeslat.

U našeho pacienta dle USG vyšetření byla zmapována oboustranná insuficience saphenofemorální junkce při ponechaném pahýlu velké sapheny. Obě ulcerace měly vstupně asi 10 cm průměr, nekroticky povleklé spodiny.

Bezprostředně jsme zahájili lokální léčbu, nasadili Detralex a nemocného indikovali k oboustrannému operačnímu zákroku (provedení krosektomie). V srpnu 2015 proběhla operace vpravo, výkon byl komplikován rozpadem operační rány v terénu silné obezity. Rána se pak zahojila sekundárně v průběhu září 2015. Posun v hojení vředu byl zřejmý, na konci září 2015 jsme pak doplnili krosektomii vlevo. Měsíc po druhém výkonu (na konci října 2015) měl pacient zhojené operační rány, uzavřenou ulceraci vpravo a defekt vlevo v pokročilém hojení (reziduální 3 cm defekt s vyčištěnou spodinou). Ten byl zhojen v prosinci 2015. Nemocný pak k další kontrole již nedorazil, zůstal v občasném telefonickém kontaktu. Usuzujeme, že léky příliš dlouho od poslední kontroly už neužíval a po uzavření ulcerací rychle opustil bandážování končetin.

K nám přišel opět v květnu 2018 s povrchovou flebitidou žil na pravém stehně. Při USG byl nalezen funkční hluboký systém, lokalizovaný povrchový žilní zánět. Po nasazení venofarmaka došlo k plynulému ústupu potíží, při kontrole v červenci 2018 byly přítomny jen klidové varikozity. Pacient byl díky svému přístupu opět rychle bez medikace.

V listopadu 2018 se nemocnému znovu otevřela ulcerace vpravo, díky nasazení režimových opatření a venofarmaka byla uzavřena do března 2019.

Pacient se však s další recidivou vrátil už v říjnu 2019, navíc s sebou přinesl řadu lékařských zpráv, bylo patrné skokové zhoršení jeho zdravotního stavu – dekompenzace hypertenze, známky nastupujícího srdečního selhání, nově diagnostikovaná dyslipidemie, diabetes mellitus. V rámci terapeutických zásahů jsme vrátili do medikace Detralex a opět lokální a kompresní léčbu. Při poslední kontrole v prosinci 2019 bylo vidět lehké zlepšení zdravotního stavu pacienta a počínající hojení vředu.

Kazuistika 3

61letý pacient přišel na doporučení hematologa poprvé v listopadu 2014. Od roku 2013 měl otevřenou bércovou ulceraci na levé dolní končetině, v srpnu 2014 prodělal hlubokou žilní trombózu – uzávěr vena tibialis posterior, následovaný plicní embolií. Veden na antikoagulační terapii rivaroxabanem (Xarelto). V anamnéze byla podstatná přítomnost interních komorbidit – ICHS, diabetes mellitus léčeného od roku 2007 perorálními antidiabetiky, hyperurikemie, dyslipidemie, obezita. Je po operaci lipomu šíje.

Iniciálně jsme zahájili konzervativní léčbu ulcerace, nasadili Detralex. Doplnili jsme zobrazovací vyšetření – dle CTAG neměl pacient hemodynamicky významné změny na tepnách

Obr. 2: Kazuistika 3 – stav ulcerace v listopadu 2014



dolních končetin, dle USG z května 2015 měl pacient volně průchodný hluboký žilní systém, plně rekanalizovaný, bez refluxu, insuficienci saphenopopliteální junkce a žilní spojky malé a velké sapheny.

Nemocnému jsme navrhli operační řešení, které ale dlouhodobě odmítal. Další dva roky byl tedy léčen konzervativně, venofarmakum Detralex užíval střídavě, přičemž stav ulcerace vždy velmi dobře odrážel, zda léky užívá či nikoli. Až konečně v květnu 2017 nemocný souhlasil podstoupit operaci, při které jsme přerušili malou saphenu a spojku se saphenou velkou. Došlo k přechodnému zlepšení lokálního nálezu. Nicméně od července 2017 se ulcerace znovu otevřela, nové USG vyšetření ukázalo dilataci velké sapheny. Nemocný nebyl přesvědčen o event. přínosu nového zákroku, plánovaný stripping velké sapheny nepodstoupil. Dále byl tedy léčen konzervativně, na kontroly docházel na dermatologii.

Znovu se u nás objevil v září 2019 pro výrazné zhoršení lokálního nálezu (ulcus 10×10 cm s nekroticky povleklou spodinou, reaktivními změnami kůže v okolí). Nasadili jsme zpět venofarmakum a v říjnu 2019 provedli operaci (stripping VSM). Při časných kontrolách v listopadu a prosinci 2019 jsme pozorovali výrazný pokrok v hojení. Z původní deseticentimetrové povleklé ulcerace zbývaly čtyři defekty o průměru 1 cm s vyčištěnými spodinami, nemocný navíc subjektivně udával výrazné zlepšení svého celkového stavu.

Z výše uvedeného je viditelný obrovský přínos cévně-chirurgického výkonu, který pacientovi přinesl progres v hojení ran a ústupu subjektivních obtíží. Tříměsíční průzkum z loňského roku ale ukázal, že chirurgický výkon podstoupilo pouze 32 % pacientů (z 890 sledovaných), z toho většinou se jednalo o skleroterapie v počátečních stadiích CVD.[6] Výsledky tohoto průzkumu poukazují na to, že CVD je neustále podceňované jak pacienty, kteří na vyšetření přichází o mnoho let později (i když trpí 2–3 symptomy), tak i ze strany lékařů. Klíčová by měla být multioborová spolupráce, nevynechání žádného z kroků vedoucích k verifikaci etiologie rány a následné řešení na cévně-chirurgické ambulanci. To vše musí být doplněno o prokazatelně účinnou systémovou léčbu venofarmakem a správně zavedenou jak lokální, tak kompresní léčbou.

Závěr

Na nejtěžších případech chronické žilní insuficience (stadium C6) se nejvýrazněji odrážejí případná terapeutická opatření. Ve všech výše uvedených případech je dobře patrná souvislost mezi disciplinovanou spoluprací pacientů (či její absencí) a účinnou kontrolou žilního onemocnění.

U první nemocné představuje léčba venofarmakem téměř solitární možnost ovlivnění sekundární žilní insuficience. V případě druhého pacienta spolupodíl chronického defektu s dlouhodobou expozicí zánětlivým noxám jistě přispívá i k celkové deterioraci jeho zdravotního stavu. Na případu třetího pacienta je pak dobře vidět, že oddalování léčby vede ke zbytečnému prodloužení hojení defektů a k výraznému zhoršení kvality života.

Správně nasazená a dobře dodržovaná léčba ověřeným venofarmakem představuje zásadní krok ke zlepšení kvality života pacientů s chronickým žilním onemocněním, prevenci progrese onemocnění a redukci rizika žilních a kožních změn.

Literatura

1. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. Int Angiol 37, 3: 181–254, 2018.
2. Paysant, J., Sansilvestri-Morel, P., Bouskela, E., Verbeuren, T. J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fiction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. Int Angiol 27, 1: 81–85, 2008.
3. Allaert, F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs on malleolar venous edema. Int Angiol 31, 4: 310–315, 2012.
4. Černohorská, J. Víme vše o účincích flavonoidů? Practicus 17, 6: 6, 2018.
5. Coleridge-Smith, P., Lok, C., Ramelet, A. A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fiction. Eur J Vasc Endovasc Surg 30, 2: 198–208, 2005.
6. Zimolová, P. Aktuální stav manifestace, diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění u pacientů léčených specialisty v ČR – výsledky průřezového průzkumu CVD control. Practicus 19, 2: 18–21, 2020.

MUDr. Jiří Hamous
Chirurgické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice
Bezručova 1190/19
360 01 Karlovy Vary
e-mail: jiri.hamous@kkn.cz

Compliance a adherence u pacienta s rozvinutým syndromem diabetické nohy

Pavla Kudlová[1,2], Pavel Xinopulos[2,3], Rudolf Chlup[4,5,6]

[1]Ústav zdravotnických věd, Fakulta humanitních studií, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
[2]2. chirurgická klinika, FN Olomouc
[3]Oddělení plastické a estetické chirurgie, FN Olomouc
[4]Ústav fyziologie, LF UP v Olomouci
[5]2. interní klinika, FN Olomouc
[6]Odborný léčebný ústav Paseka, pracoviště Moravský Beroun

Souhrn

V řadě studií byla prokázána účinnost edukace osob s diabetem. Přesto se mnohdy nedaří přenášet poznatky o optimální léčbě diabetes mellitus do každodenní praxe. Tato kazuistika demonstruje negativní vliv nedostatečné compliance a adherence pacienta na hojení defektu končetiny. Ani opakovaná edukace nemusí vést ke zlepšení terapeutických výsledků.

Klíčová slova

- syndrom diabetické nohy
- compliance
- adherence
- edukace

Summary

Compliance and adherence in a patient with advanced diabetic foot syndrome
A number of studies have proven the effectiveness of educating people with diabetes. Nevertheless, it is often not possible to transfer knowledge about the optimal treatment of diabetes mellitus into everyday practice. This case study demonstrates the negative impact of insufficient compliance and adherence of the patient on the healing of the limb defect. Even repeated education may not lead to improved therapeutic results.

Keywords

- diabetic foot syndrome
- compliance
- adherence
- education

Úvod

Základem léčby rozvinutého syndromu diabetické nohy je[1] optimalizace látkové přeměny (euglykemie),[2] zajištění dostatečného prokrvení končetiny,[3] eliminace mechanického tlaku na defekt včetně débridementu[4] a při infekci cílená antibiotická léčba. Na diagnostice a léčbě se různou měrou podílí diabetolog, intervenční radiolog, angiolog, chirurg, podiatr, dermatolog, ortoped, mikrobiolog, profesionální edukátor, rehabilitační specialista a aktivně spolupracující pacient. Účelem této kazuistiky je posoudit negativní vliv nedostatečné compliance a adherence pacienta na hojení defektu končetiny.

Metodika

Kvalitativní výzkum jedné osoby s rozvinutým syndromem diabetické nohy, která podepsala informovaný souhlas. Fotodokumentace vývoje defektu, řízené rozhovory s pacientem, s lékaři i se sestrami. Retrospektivní analýza zdravotnické dokumentace. Dlouhodobá intenzivní terapeutická edukace pacienta.

Sledované ukazatele: typ a trvání diabetes mellitus, komorbidity, BMI, kompenzace a současná terapie diabetu a komorbidit, defekt a jeho popis, komplikace, lokální ošetření, angiografický a neurologický nález, způsob odlehčení, kontroly, chirurgická a radiologická intervence, spolupráce pacienta a rodiny, dosavadní výsledek terapie, prognóza defektu, návaznost péče.

Kazuistika

Anamnéza

Prezentován je muž v důchodu s diabetes mellitus 2. typu od roku 2005, léčený od roku 2008 bolusovými dávkami rychle působícího inzulínu lispro 24 jednotek před snídaní, 24 jednotek před obědem, 20 jednotek před večeří a dlouhotrvajícím inzulínem glargin 28 jednotek večer.

Pacientův stav byl komplikován mnoha komorbiditami. Od roku 2013 kardiomyopatie, fibrilace síní, srdeční nedostatečnost NYHA III, ejekční frakce 45 %, chronická renální insuficience, neproliferativní diabetická retinopatie, hepatomegalie, steatóza jater, morbidní obezita, osteomyelitida levé patní kosti a také tibiální lymfedém.

Defekty na levé dolní končetině: stav po amputaci II.–V. prstu v roce 2010 – zhojeno v deformaci. Průběžně byl léčen pro defekt planty od 17. prosince 2012 – zhojení 30. července

2013. Od 19. listopadu 2014 defekt palce, který dne 6. ledna 2015 skončil amputací – zhojen 27. srpna 2016. Dne 27. září 2016 byl při pravidelné kontrole zjištěn nový defekt na plantární hraně pahýlu, který je stále nezhojený.

Rodinná anamnéza: otec zemřel v 70 letech – příčinu pacient nezná, matka v 75 letech na karcinom tlustého střeva.

Pracovní anamnéza: provozní údržbář, dnes invalidní důchodce pro polymorbiditu.

Sociální anamnéza: ženatý, žije s manželkou v rodinném domě, dcera je zdravotní sestra, pomáhá s ošetřováním defektů.

Alkohol konzumuje příležitostně, nekouří.

Poslední medikace: Detralex tbl. 2-0-0, furosemid (Furorese) 125 mg tbl. 1-0-0, chlorid draselný (Kalnormin) tbl. 1-0-0, lerkanidipin (Kapidin) 20 mg tbl. 0-0-1, alopurinol (APO-Allopurinol) 100 mg tbl. 1-0-0, metoprolol (Vasocardin) 100 mg tbl. 1-0-1, sulodexid (Vessel Due F) tbl. 1-0-1, kyselina acetylsalicylová (Godasal) 100 mg tbl. 0-1-0, perindopril (Prestarium Neo) 5 mg tbl. 1-0-0, moxonidin (Moxostad) 0,3 mg tbl. 1-0-0.

Alergologická anamnéza: pacient negoval alergie.

Analýza a interpretace výsledků

Pacient s diabetes mellitus 2. typu léčený inzulínem, s periferními oběhovými komplikacemi, HbA_{1c}: 69 (červen 2013), 96 (červen 2014), 78 (červen 2015), 72 (červen 2016), 74 (červen 2017), 78 (červen 2018), 76 (březen 2019) mmol/mol. Kardiomyopatie, fibrilace síní, srdeční nedostatečnost, hypertenze, obezita – BMI 40,1 kg/m² (2013), 45,8 kg/m² (2014, 2015), od roku 2016 BMI 41 kg/m², kdy pacient odmítl laparoskopickou bandáž žaludku. Lymfedém bérce.

Pacient je v dlouhodobé péči cévní chirurgické ambulance pro defekty LDK:

- V roce 2010 stav po amputaci II.–V. prstu LDK – zhojeno v deformaci.
- Od 17. prosince 2012 léčen pro defekt na plantě (velikosti 10×3 cm), kdy stoupnul na ostrý předmět. Terapie: nekrektomie, lokálně débridement, exkochleace, aplikace moderních materiálů vlhké terapie dle stavu spodiny rány, doporučeno odlehčení levé dolní končetiny. Přesto spodina stagnovala, v okolí defektu se tvořily hyperkeratózy. Defekt se pomalu hojil (obrázek 1), pacient i přes opakovanou edukaci přišel do ordinace v nevhodné obuvi (obrázek 2). Defekt se zahojil až 30. července 2013, kdy byla použita k odlehčení defektu vložka Darco Peg-Assist a francouzské hole (květen 2013) – obrázek 3 a 4. V květnu 2014 byla provedena CT angiografie (CTAG) – tepny průchodné, duplexní sonografie (DUS) žil negativní.
- Od 19. listopadu 2014 byl pravidelně převazován defekt palce na levé dolní končetině (LDK). Na kontrolním RTG byla zjištěna destrukce skeletu palce, palec svoji funkci neplnil, defekt bez tendence k hojení, který dne 6. ledna 2015 skončil amputací. Následovala observace a aplikace infuzní reologické kúry. Výsledky CT angiografie dolních končetin ne-



Obr. 1: Květen 2013 – defekt na plantě levé dolní končetiny (LDK) velikosti 0,5×5 cm



Obr. 2: Květen 2013 – obuv, ve které pacient přišel do ambulance



Obr. 3: Červen 2013 – odlehčení LDK – pooperační obuv Darco a francouzské berle



Obr. 4: Červen 2013 – nasazena vložka Darco Peg-Assist s odnímatelnými kolíčky, které efektivně odlehčují chodidlové části nohy



Obr. 5: Červen 2013 – ošetření defektu: Askina gel a Grassolind



Obr. 6: Červenec 2013 – LDK – defekt na plantě velikosti 0,3×3,5 cm, spodina mírně povleklá, granuluje, hyperkeratóza v okolí defektu



Obr. 7: Listopad 2014 – defekt na palci bez tendence k hojení



Obr. 8: dne 6. ledna 2015 provedena amputace palce LDK, šití/stavění krvácení



Obr. 9: Duben 2015 – granulace spodiny pahýlu po amputaci palce, aplikován IntraSite gel a mastný tyl na 48 hodin



Obr. 10: 27. září 2016 – nový defekt na plantární hraně pahýlu, který doposud není zhojen



Obr. 11: Prosinec 2017 – prokrvení je dobré, sekundární lymfedém, defekt se zmenšuje (5×3,5 cm), okraje – rozsáhlá hyperkeratóza. Další kontrola – nedostatečně provedený obvaz, chůze o francouzských berlích, vyvíjení enormního tlaku při uvolnění chodidla (BMI 41 kg/m²)



Obr. 12: Duben 2019 –plantární defekt na LDK – velikost 15×23 cm, Wagner 3, patrné hyperkeratózy

vedly k indikaci endovaskulární léčby (EVL) nebo operační léčby, defekt se pomalu hojil, spodina pomalu progredovala, zhojen až 27. srpna 2016. Terapie: lokálně odstraňování hyperkeratóz, exkochleace, oplachy/obložky, aplikace moderních materiálů vlhké terapie dle stavu spodiny rány. Pacient byl edukován o zastřihávání okraje do ztracena a niveau defektu, nutnosti odlehčování defektu, sprchování, promazávání suché kůže, instrukce stran samotných převazů moderními materiály.

- Dne 27. září 2016 byl zjištěn nový defekt v terénu lymfedému levé nohy na plantární hraně pahýlu, resp. pod hlavicí I. MTT (metatarzu). Z CT angiografie 11. listopadu 2016 nevyplynula indikace k endovaskulární léčbě. Terapie: exkochleace, obstříhání hyperkeratóz, oplach, na spodinu gel a mastný tyl. Doporučení o převazu defektu bylo předáno přes pacienta převazové službě. Pacient byl edukován o odlehčení defektu a terapii a o požadavcích na kvalitu obuvi. Nadále docházel do ordinace v nevhodné obuvi, defekt se nehojil.
- V roce 2018 se pacient rozhodl pro ošetření soukromým chirurgem, kde byl dlouhodobě lokálně ošetřen mokrou terapií ran (HydroTac, později Prontosan Gel a neadherentní krytí), přislíbena plastická operace – dermoepidermální štěp (DE-štěp).
- V dubnu 2019 byl při kontrole v cévní chirurgické ambulanci zjištěn na plantě nohy defekt 15×23 cm, spodina granulující, povleklá, secernující, Wagner 3, patrné hyperkeratózy. Pacient přišel do ordinace o vycházkové holi a v nevhodné obuvi. HbA_{1c} 80 mmol/l, BMI 41 kg/m². Vyžadoval plastickou operaci. Vzhledem k nedostatečnému odlehčování nohy a vysokému BMI nebyla operace doporučena. Defekt se dosud nezhojil.

Diskuse

Cílem působení edukace je „vychovat" samostatně myslícího a fungujícího pacienta/klienta, který by v co největším rozsahu získal potřebné vědomosti a praktické dovednosti a dovedl přiměřeně utvářet své postoje, životní cíle.

Cílem edukace je zlepšení zdravotního stavu člověka s diabetes mellitus. Dobře edukovaný pacient je pak schopen nést odpovědnost za dodržování pravidel léčby. Předpokladem pro efektivní edukaci je dostatečná compliance (tj. míra shody cho-

vání pacienta s lékařskou radou) a adherence (tj. aktivní, dobrovolné a spolupracující zapojení pacienta do vzájemně přijatelného průběhu jednání k vytvoření terapeutického výsledku).[3,7]

V konkrétním případě byl pacient edukován obvyklým způsobem, přiměřenými metodami a prostředky, přiměřeně svému věku, vzdělání a schopnostem[14], nicméně tato edukace nevedla k rozpoznatelným výsledkům. Přes kvalitní lokální péči, malou angiologickou zátěž a opakovanou individuální edukaci se u pacienta od roku 2010 objevují opakovaně defekty na levé noze. Armstrong et al. uvádí, že jakmile se rána na noze zahojí, pravděpodobnost jejího opakování je do jednoho roku 40 % a 75 % do pěti let.[2,16] Pacientova tělesná hmotnost se zvýšila, kompenzace diabetes mellitus se zhoršila. Přestože byl opakovaně poučen o nutnosti odlehčování defektu a byla mu i předepsána vhodná odlehčovací obuv, končetinu dostatečně neodlehčuje, o čemž svědčí tvorba hyperkeratóz v okolí defektu.

Přehled z roku 2016 zjistil pouze šest kvantitativních studií zkoumajících faktory ovlivňující dodržování používání terapeutické obuvi u osob s diabetes mellitus.[9] Od té doby bylo publikováno pouze několik studií.[8] Crews et al (2016) zjistili, že větší a závažnější vředy, závažnější neuropatie a bolesti nohou předpovídají lepší adherenci a posturální nestabilita předpovídá horší adherenci.[4] Kossioris et al. zjistili, že pacienti s aktivními vředy na nohou méně dodržovali vhodnou obuv než pacienti bez vředů.[13] Keukenkamp et al. zjistili, že intervence motivačního rozhovoru zlepšila v krátkodobém horizontu adherenci, ale zlepšení nebylo statisticky významné a v dlouhodobějším horizontu se vrátilo k výchozím hodnotám.[12] Obecně lze výsledky studií těžko srovnávat, protože studie používaly různé návrhy studií, definovaly a měřily adherenci různými způsoby a studovaly různé faktory, které by mohly ovlivnit adherenci.[8,9]

CT angiografie je stále bez indikace k EVL. Po letech i u rodinných příslušníků vymizela dostatečná motivace k dodržování složitého léčebného režimu (převazy z počátku prováděla dcera – chirurgická sestra, od roku 2014 dosud převazová služba). O noncompliance pacienta svědčí také dekompenzace diabetu (HbA_{1c}) a obezita.

Závěr

Přes dlouhodobou komplexní léčbu syndromu diabetické nohy včetně intenzivní edukace nebylo možné dosáhnout v hojení defektu žádných podstatných výsledků. Nutno připustit, že v tomto případě je nízká compliance i adherence hlavním důvodem neúspěšné protrahované léčby syndromu diabetické nohy. Domníváme se, že adekvátní psychologické intervence ke zvýšení motivace pacienta a jeho blízkých mohou být jediným prostředkem ke zlepšení nepříjemné prognózy.

Literatura

1. Standard of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 35, Supl. 1: S11–S63, 2012.
2. Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., Bus, S. A. Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Engl J Med 376, 24: 2367–2375, 2017.
3. Bastable, S. B. Essentials of patient education. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2006. (s. 502)
4. Crews, R. T., Shen, B. J., Campbell, L. et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: A prospective investigation. Diabetes Care 39, 8: 1371–1377, 2016.
5. International working group on the diabetic foot/consultative section of IDF. International Consesus on the Diabetic Foot 2007.
6. Edmonds, M., Foster, A. Diabetic foot clinic. In: Levin, M. et al. The diabetic foot. St. Luis: Mosby Year Book, 1993. (s. 587—604)
7. Marrero, D. G., Ard, J., Delamater, A. M. et al. Twenty-first century behavioral medicine: A context for empowering clinicians and patients with diabetes: A consensus report. Diabetes Care 36, 2: 463–470, 2013.
8. Jarl, G. Methodological considerations of investigating adherence to using offloading devices among people with diabetes. Patient Prefer Adherence 12: 1767–1775, 2018.
9. Jarl, G., Lundqvist, L. O. Adherence to wearing therapeutic shoes among people with diabetes: a systematic review and reflections. Patient Prefer Adherence 10: 1521–1528, 2016.
10. Jirkovská, A., Kvapil, M. Doporučení k edukaci diabetika. Schváleno výborem ČDS ČLS JEP dne 20. 3. 2012. DMEV 15, 1: 59–61, 2012.
11. Jirkovská, A., Lacigová, S., Rušavý, Z., Bém, R. Doporučený postup péče o nemocné se syndromem diabetické nohy. Schváleno výborem ČDS ČLS JEP dne 7. 2. 2012. DMEV 15, 1: 41–47, 2012.
12. Keukenkamp, R., Merkx, M. J., Busch-Westbroek, T. E., Bus, S. A. An explorative study on the efficacy and feasibility of the use of motivational interviewing to improve footwear adherence in persons with diabetes at high risk for foot ulceration. J Am Podiatr Med Assoc 108, 2: 90–99, 2018.
13. Kossioris, A., Tentolouris, N., Kyriazopoulou, V. et al. Initial and continued adherence to wearing appropriate footwear in people with diabetic foot disease: results of a pilot study. Hellenic Journal of Nursing Science 10, 4: 21–28, 2017.
14. Kudlová, P. Ošetřovatelská péče v diabetologii. Praha: Grada Publishing, 2015. (s. 208)
15. Stryja, J. et al. Repetitorium hojení ran 2 – 2. vydání. Semily: GEUM, 2011. (s. 371)
16. White, J. Best practices using footwear to treat DFUs. Podiatry Management 37, 5: 106–108, 2018.

PhDr. Mgr. Pavla Kudlová, Ph.D.
Fakulta humanitních studií
Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Štefániková 5670
760 01 Zlín

Publikováno: Kazuistiky v diabetologii 18, 4, 2020.

Sulodexid v sekundární prevenci žilního tromboembolismu na pozadí kazuistik

Tomáš Hauer

Cévní Centrum České Budějovice s.r.o.

Pacienti s žilním tromboembolismem (VTE) představují velmi heterogenní skupinu, na základě velkého množství kritérií se dají řadit do mnoha podskupin. Jedním z nejvýznamnějších kritérií je riziko rekurence žilního tromboembolismu při vysazení antikoagulační léčby. Do skupiny pacientů s vysokým rizikem recidivy patří zejména ti, kteří mají:

- spontánní a proximální charakter tromboembolické příhody
- perzistující vyvolávající faktor (např. chronické aktivní autoimunitní onemocnění, onkologické onemocnění, opravdu významná trombofilie, apod.)
- trombotické zbytky v žilách dolních končetin po řádné době antikoagulační léčby
- elevaci D-dimerů po vysazení antikoagulační léčby, event. zvýšení hladiny faktoru VIII
- významnou roli hraje i mužské pohlaví zejména ve spojení s mladším věkem a řada dalších faktorů.

Zatímco silným přechodným vyvolávajícím faktorem provokované příhody VTE se antikoagulací obvykle léčí do doby tří měsíců, u spontánních příhod (při první epizodě VTE) se kloníme k prolongované antikoagulační léčbě, přičemž i s přihlédnutím k úhradovým podmínkám přímých orálních antikoagulancií v ČR je touto základní prolongovanou dobou většinou míněno šest měsíců antikoagulační léčby. V tomto okamžiku stojíme před rozhodnutím, zdali budeme v antikoagulační léčbě pokračovat, zdali ji přerušíme, anebo zvolíme alternativní cestu (nasazení ASA či sulodexidu). Toto rozhodnutí je pro další osud pacienta naprosto zásadní a je třeba ho dobře vážit. Vysadíme-li antikoagulační léčbu, pacient je ohrožen rizikem recidivy, při jejím ponechání hrozí riziko krvácení. Řada dat přitom ukazuje (např. registr RIETE), že je větší množství fatálních krvácení než fatálních recidiv. Rozhodnutí o dalším managementu pacienta po uplynutí šesti měsíců antikoagulace tedy bývá často nesnadné. Do úvahy musí být vzaty všechny faktory ovlivňující riziko recidivy i riziko krvácení, a spolu s preferencí pacienta musí být důsledně zváženy. Často nás tento postup dostane do situace, kdy je závěr nejasný. Antikoagulaci nemůžeme zcela bezpečně vysadit, zároveň v ní ale nemůžeme ani zcela bezpečně pokračovat. Musíme tedy zvolit takový postup, který pacienta nenechá zcela bez ochrany před VTE, zároveň má ale nižší krvácivé riziko než konvenční antikoagulace. Z toho poměru vychází pravděpodobně nejlépe lék sulodexid, který významnou redukci VTE příhod včetně plicní embolie prokázal ve studii SURVET.

Studie SURVET

Studie SURVET byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, sledující dlouhodobou léčbu sulodexidem v prevenci rekurence VTE po skončení řádné doby antikoagulační terapie. Pacienti byli léčeni sulodexidem 500 LSU 2× denně p.o. Zařazeni byli pacienti po první epizodě hluboké žilní trombózy či plicní embolie, po předchozím předléčení antagonistou vitaminu K v délce trvání 3–12 měsíců. Výsledkem byla významná redukce recidiv VTE při absenci významných krvácivých komplikací (HR 0,49; 95% CI 0,27–0,92; p=0,02). Sulodexid se tak ukázal jako optimální lék pro border-line pacienty s výše uvedeným profilem. Jejich konkrétní příklady z našeho pracoviště nyní ukážeme v následujícím souboru tří kazuistik.

Kazuistika 1

Prvním pacientem je žena, ročník narození 1948, sledovaná pro chronickou lymfatickou leukemii (watch and wait, stabilní hodnoty krevního obrazu), hypertonička, s neuropatií dolních končetin, s chronickým žilním onemocněním (po strippingu vena saphena magna (VSM) na obou dolních končetinách v minulosti), nekuřačka. V roce 2018 prodělala pravostrannou spontánní plicní embolii bez cor pulmonale, low risk, bez průkazu současné hluboké žilní trombózy.

Byla léčena gabapentinem (Gordius), trazodonem (Trittico), losartanem/hydrochlorothiazidem (Lozap H), MPFF (Detralex) a rosuvastatinem (Sorvasta) a od roku 2018 3 mg warfarinu denně. Již na této terapii byla v roce 2019 provedena pro bolesti na hrudi selektivní koronarografie věnčitých tepen s normálním nálezem. Recentně byla odeslána z hematologického pracoviště konziliárně, s cílem posouzení nutnosti další antikoagulační léčby. Pacientka warfarinizaci nesla problematicky, i přes stabilní hodnoty INR měla špatně tolerované hematomy na horních končetinách difúzně, byla bez dyspepsií a bez krvácivých projevů. V posledním roce měla potíže se stabilitou, na delší vzdálenost užívala hůlku, obávala se pádů. Pacientka netrpěla dušností. Na provedeném sonografickém vyšetření žil dolních končetin i echokardiograficky normální nález. Na kontrolním ventilačně perfuzním scanu zbytkové minimální reziduální změny. D-dimery v normě, v krevním obraze nalezena mírná leukocytóza, jinak bez odchylek, biochemie byla v normě. Pacientka se sama k další warfarinizaci stavěla rezervovaně, spíše odmítavě, byly s ní probrány benefity

a rizika další antikoagulace. Pro střední riziko recidivy a nezanedbatelné krvácivé riziko, a s přihlédnutím k jasné preferenci pacientky, jsme se přiklonili k ukončení warfarinizace. Pacientka bude dále po dobu 24 měsíců užívat sulodexid 500 LSU 2× denně per os, následně pravděpodobně přechod na terapii ASA.

Kazuistika 2

Druhou pacientkou je žena, ročník narození 1979. Je po appendektomii, po atace krvácení z vředu bulbu duodena v roce 2016, s chronickými dyspeptickým potížemi. Jinak interně nestoná, je medikována 20 mg pantoprazolu 1× denně dlouhodobě. V dubnu 2020 přišla na naše pracoviště pro čtyři dny trvající námahovou dušnost s mírnou pleurální bolestí vpravo, s mírnou bolestí pravého lýtka, negovala všechny faktory typicky vyvolávající VTE v předchorobí. Objektivně byla eupnoická, bez tachykardie, normotenzní, dolní končetiny byly bez jasných známek TEN. Saturace kyslíkem 98 %, EKG bez patologie. POCT metodou stanovený troponin byl s normální hodnotou. CRP 28 mg/l. Sonografické vyšetření žil dolních končetin prokázalo popliteální trombózu vpravo. Echokardiografické vyšetření bylo bez patologie. Se suspekcí na embolii plicnice jsme pacientku zajistili terapeutickou dávkou nízkomolekulárního heparinu a odeslali na CTangio vyšetření, které potvrdilo segmentární plicní embolii vpravo s nasedající nevelkou infiltrací. Vzhledem k výše uvedenému, sPESI score 0 a preferencím pacientky jsme ji léčili v ambulantním režimu rivaroxabanem s plánovanou dobou léčby šest měsíců. Pro dyspepsie jsme posílili terapii o inhibitor protonové pumpy, pro hypermenoreu opakovaně vyžádali spolupráci gynekologa a změnili také antikoagulační preparát. Potíže nakonec ustaly a předpokládanou délku antikoagulace jsme nakonec dodrželi. Základní onkologický screening byl negativní. Po šesti měsících léčby dokumentujeme plnou rekanalizaci trombózy i embolie, normální byl i výsledek kontrolní echokardiografie. S pacientkou jsme diskutovali další možnosti sekundární prevence, kdy krvácivé potíže při antikoagulaci, dyspepsie a preference pacientky nás vedly k ukončení antikoagulační léčby. Hodnota D-dimerů i faktoru VIII byly s odstupem normální, neprokázali jsme ani jinou významnou trombofilii. Pacientka je tedy ve středním riziku recidivy s nezanedbatelným krvácivým rizikem. Jako následnou sekundární prevenci jsme tedy zvolili sulodexid 500 LSU 2× denně per os po dobu dvou let.

Kazuistika 3

Třetím pacientem je muž, rok narození 1986. Interně doposud zcela zdráv, je po opakovaných úrazech v rámci záliby v adrenalinových sportech (motokros, bojové sporty). Je po třech zlomeninách dlouhých kostí s osteosyntézami, opakovaně komoce mozková, jedenkrát kontuze plic. V dubnu 2020 byl přijat na akutní interní lůžko pro náhle vzniklou dušnost s prekolapsem, na CTangio bilaterální plicní embolie intermediate-high risk (zdrojem femoro-popliteální trombóza levé dolní končetiny), podán LMWH v terapeutické dávce při monitoraci vitálních funkcí, promptní úprava stavu i echokardiografického nálezu, bez nutnosti podání systémové trombolýzy. Dimitován na léčbě xabanem, poučen o nutnosti racionálního přístupu k antikoagulaci a režimu. Přesto byl čtvrtý měsíc léčby po pádu z motorky hospitalizován na traumatologii pro kontuzi plic s hemotoraxem, nutností drenáže a přechodného převedení na LMWH. Poranění se podařilo vyhojit a pacient byl znovu nasazen na per os antikoagulaci xabanem. Následně se dostavil ke konzultaci stran další léčby na naše pracoviště. Byl bez potíží, echokardiograficky v normě, kontrolní grafické zobrazení žil dolních končetin i řečiště plicnice s plnou rekanalizací. V mezidobí provedené vyšetření včetně onkoscreeningu a stanovení trombofilních mutací negativní. Zásadní byl postoj pacienta k rizikovým aktivitám s vysokým krvácivým potenciálem v situaci, kdy jako mladý muž prodělal závažnou proximální spontánní tromboembolickou příhodu a již tato skutečnost ho řadí do vysokého rizika recidivy při eventuálním vysazení antikoagulace. Pacient jednoznačně odmítl tyto aktivity omezit, i přes extenzivní poučení o rizicích, a odmítl pokračovat v antikoagulaci jako takové. Jako otec od rodiny však měl zároveň obavu z potenciální fatální recidivy VTE. V sekundární prevenci VTE tak při vysokém riziku recidivy i krvácení, při současném negativním postoji pacienta k antikoagulaci, jsme zvolili sulodexid 500 LSU 2× denně per os na dobu 24 měsíců, následně pak dle vývoje nejspíše ASA v monoterapii.

Závěr

Výše uvedené kazuistiky našich pacientů reprezentují příklady, kdy není možné antikoagulační terapii bezpečně vysadit, ani v ní bezpečně pokračovat, tedy určitou šedou zónu oblasti sekundární prevence VTE, která je však v denní praxi velmi častá. Pro tyto pacienty máme nyní na dobu 24 měsíců po ukončení antikoagulace k dispozici léčbu sulodexidem 500 LSU 2× denně per os, která nejen v registrační studii, ale i v následných metaanalýzách prokázala významnou redukci recidiv VTE a současně vynikající bezpečnostní profil. Na výše uvedených kazuistikách jsme se pokusili popsat, že tato léčba je vhodná zejména pro pacienty:

- s vysokým rizikem recidivy VTE a současně vysokým rizikem krvácení,
- se středním rizikem recidivy VTE,
- s vysokým rizikem recidivy VTE, kteří další antikoagulaci odmítají.

Současně platí, že nejen u těchto pacientů je třeba jejich riziko rekurence i krvácivé riziko cyklicky reevaluovat a na změnu poměru těchto rizik pružně reagovat, a to změnou režimových opatření i farmakoterapie.

REWIND – kardioprotektivita a renoprotektivita dulaglutidu u diabetiků 2. typu v kardiovaskulárním riziku

REWIND byla mezinárodní a multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie. Jejím cílem bylo hodnotit především kardiovaskulární efekty antidiabetické léčby dulaglutidem.

Do studie byli zařazeni dospělí diabetici 2. typu s přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo přímo kardiovaskulární příhodou v anamnéze. Ke stávající antidiabetické léčbě byl těmto pacientům po randomizaci přidán buď subkutánně podávaný dulaglutid v dávce 1,5 mg týdně, nebo placebo.

Primárním cílem studie bylo dosažení kombinovaného kardiovaskulárního endpointu složeného z nefatálního infarktu myokardu, nefatální CMP a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Do studie bylo zařazeno celkem 9 901 účastníků, 4 949 obdrželo léčbu dulaglutidem, 4 952 placebem (přidané ke stávající léčbě). Průměrný věk pacientů byl 66,2 roku (SD 6,5 roku), medián HbA_{1c} byl 7,2 %, 46,3 % byly ženy.

Během 5,4 let sledování bylo primárního kompozitního cíle dosaženo u 594 osob (12 %) v rameni osob léčených dulaglutidem a 663 (13,4 %) u osob na placebu. Incidence tak činila 2,4/100 osob-roků pro dulaglutid a 2,7/100 osob-roků pro placebo. Bylo tak dosaženo relativního snížení kardiovaskulárního rizika o 12 % (HR 0,88, 95% CI 0,79–0,99, p=0,026). Výsledek byl srovnatelný jak u pacientů s předchozím kardiovaskulárním onemocněním, tak u pacientů bez něj.

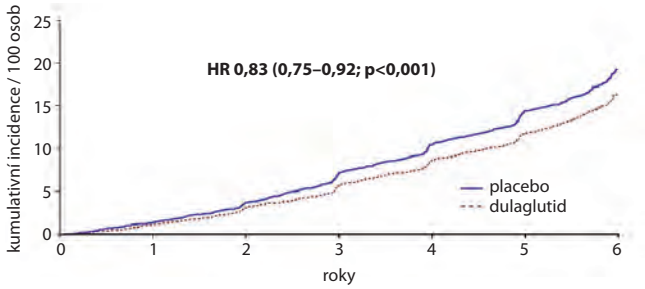
Kardiovaskulární benefit byl nejvýraznější v parametru nefatální CMP (HR 0,76, 95% CI 0,61–0,95), méně pak v kardiovaskulární mortalitě (HR 0,91, 95% CI 0,78–1,06) a nefatálním infarktu myokardu (HR 0,96, 95% CI 0,79–1,16).

Dulaglutid tak prokázal schopnost redukovat riziko kardiovaskulární příhody reprezentované úmrtím z kardiovaskulárních příčin, infarktem myokardu a mozkovou mrtvicí.

Tabulka 1: Výchozí renální parametry účastníků studie REWIND[7]

	dulaglutid	placebo
eGFR (ml/min/1,73 m²)	77,2±22,7	76,6±22,8
eGFR ≥90	26,2 %	25 %
eGFR 60–89	49,2 %	49,9 %
eGFR 30–59	20,8 %	21,5 %
eGFR pod 30	1 %	1,1 %
UACR (mg/mmol)	1,8 (0,7–6,6)	1,88 (0,7–7,38)
albuminurie	34,5 %	35,5 %
mikroalbuminurie	26,8 %	27,3 %
makroalbuminurie	7,7 %	8,3 %

Obr. 1: Renální kompozitní cíl ve studii REWIND[7]



K dlouhodobé glykemické účinnosti, pozitivnímu vlivu na tělesnou hmotnost a nízkému riziku hypoglykemie tak přidal také kardiovaskulární benefit.[1–5] Tento efekt se projevil jak u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody, tak u pacientů pouze v kardiovaskulárním riziku.

Aktuálně byla publikována také post-hoc analýza renálních výstupů této studie. Pro toto vyhodnocení byl stanoven renální kompozitní cíl sestávající z trvalého poklesu eGFR o více než 40 %, konečného stadia renálního onemocnění (ESRD) a úmrtí z jakýchkoliv příčin.

Relativní riziko dosažení renálního kompozitního cíle bylo při léčbě dulaglutidem sníženo o 17 % (HR 0,87, 95% CI 0,79–0,95). Riziko poklesu eGFR o více než 40 % bylo sníženo o 30 %.[7]

Léčba dulaglutidem v dávce 1,5 mg může potenciálně odložit progresi diabetického onemocnění ledvin u diabetiků 2. typu ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku.[7]

Jiná subanalýza se zaměřila na zjištění, zda efekt dulaglutidu na kardiovaskulární riziko je závislý na výchozí eGFR a mikro/makroalbuminurii. Pro tyto účely byly samostatně analyzovány skupiny pacientů podle toho, zda jejich eGFR byla do anebo ≥60 ml/min/1,73 m² a také zda měli mikro/makroalbuminurii (UACR ≥30 mg/g) nebo normoalbuminurii (UACR do 30 mg/g). Nebyl nalezen rozdíl v ovlivnění kardiovaskulárních rizik v závislosti na výchozí míře poškození renálních funkcí.

Současně nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v procentu závažných nežádoucích účinků (ať již všech, nebo spojených s ledvinami) v závislosti na výchozí eGFR či albuminurii a **dulaglutid tak prokázal bezpečnost i u diabetiků 2. typu s redukovaným eGFR či albuminurií.[8]**

Literatura

1. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R. et al., REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 394, 10193: 121–130, 2019.
2. Riddle, M. New findings from the REWIND trial. Oral presentation S39.2. 55th Annual Meeting of EASD, Barcelona, 16.–20. 9. 2019. (online: www.easd.org) [cit 2. 11. 2020]

3. Gerstein, H. C. Effect of dulaglutide on serious helath outcomes. Oral presentation S39.1. 55th Annual Meeting of EASD, Barcelona, 16.–20. 9. 2019. (online: www.easd.org) [cit 2. 11. 2020]
4. Researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND). NCT01394952. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit 2. 11. 2020]
5. Scott, L. J. Dulaglutide: a review in type 2 diabetes. Drugs 80 2: 197–208, 2020.
6. Shaw, J. E., Botros, F. T., Malik, R. et al. Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the REWIND trial. 356-OR. 80th Annual Scientific Sessions, Chicago, USA, 12.–16. 6. 2020.
7. Shaw, J., Botros, F. T., Malik, R. E. et al. Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the REWIND trial. ePoster 585. 56th Annual Meeting, virtual meeting, 21.–25. 9. 2020. (online: www.easd.org) [cit 2. 11. 2020]
8. Colhoun, H., Malik, R., Botros, F. et al. Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and reduced eGFR or albuminuria: a REWIND post hoc subroup analysis. ePoster 588. 56th Annual Meeting, virtual meeting, 21.–25. 9. 2020. (online: www.easd.org) [cit 2. 11. 2020]

WARFASA a ASPIRE

Jaké jsou možnosti kyseliny acetylsalicylové v prevenci rekurence žilní tromboembolické příhody u pacientů s neprovokovanou VTE?

Přibližně 20 % pacientů s neprovokovanou žilní tromboembolickou příhodou má během dvou let po ukončení antikoagulační terapie rekurenci onemocnění. Prodloužení antikoagulace může snížit riziko rekurence, nicméně je spojeno s vyšším rizikem krvácení. Při pokračování antikoagulační léčby je možné zvážit řadu přípravků. Obvykle je při volbě terapie zvažován poměr účinnosti při redukci rekurence tromboembolické příhody na straně jedné a riziko krvácení na straně druhé. Možnostem kyseliny acetylsalicylové po ukončení zavedené antikoagulační léčby se ve svém sledování věnovaly studie WARFASA a ASPIRE.

WARFASA

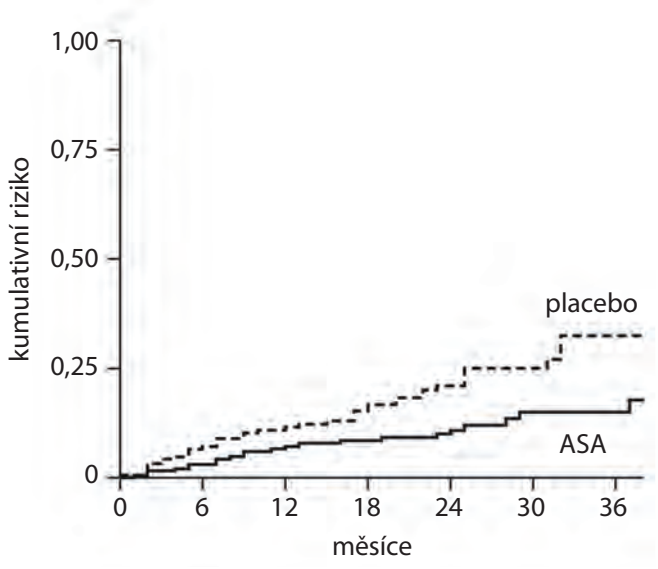
Multicentrická, dvojitě zaslepená studie WARFASA sledovala vliv prodloužení antikoagulace pomocí standardní formy kyseliny acetylsalicylové na rekurenci venózního tromboembolismu při současném vyhodnocení rizika krvácení. Medián doby sledování činil 24,8 měsíce (ASA), resp. 24,2 měsíce (placebo).[1,2]

Zařazeni byli pacienti (402) po první neprokované žilní tromboembolii. Po ukončení zavedené perorální antikoagulace (v délce 6–18 měsíců) byli randomizováni buď k léčbě 100 mg ASA denně, nebo placeba, a to na dobu dvou let, s možností prodloužení.[1,2]

Rekurence tromboembolické příhody byla zaznamenána u 28 z 205 pacientů na ASA a u 43 ze 197 pacientů na placebu (6,6 % vs. 11,2 % ročně, HR 0,58, 95% CI 0,36–0,93). V každé skupině se vyskytl jeden pacient se závažným krvácením. Nežádoucí účinky byly podobné v obou skupinách.[1,2]

Kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg/denně ve standardní formě snížila u pacientů s první neprovokovanou žilní tromboembolickou příhodou po ukončení antikoagulační léčby riziko rekurence tromboembolie o 42 % (HR 0,58).[1,2]

Obr. 1: Riziko rekurence VTE v průběhu studie WARFASA[1]



ASPIRE

Ve studii ASPIRE bylo zařazeno 822 pacientů po první neprovokované příhodě žilní tromboembolie (po ukončení antikoagulační terapie) s tím, že cílem bylo sledovat riziko rekurence žilní tromboembolické příhody. Design studie byl harmonizován se studií WARFASA. Nábor pacientů však nedosáhl požadovaného počtu a po zveřejnění výsledků studie WARFASA byl ukončen i follow-up, pro předpoklad, že po zveřejnění výsledků studie WARFASA již pokračování studie ASPIRE přinese jen omezené informace.[3,4]

Pacienti byli po skončení antikoagulační terapie randomizováni k léčbě 100 mg enterosolventní kyseliny acetylsalicylové (ASA) nebo placeba na dobu 4 let. Medián času sledování dosáhl 37,2 měsíce a v tomto čase došlo k trombotické příhodě u 73 ze 411 pacientů na placebu a u 57 ze 411 pacientů léčených ASA. Bylo tak dosaženo ročního rizika 6,5 % pro placebo, resp. 4,8 % pro ASA (HR 0,74, 95% CI 0,52–1,05, p=0,09). 26% snížení ročního rizika rekurence žilního tromboembolismu však nebylo signifikantní.[3,4]

ASA redukovala riziko dvou prespecifikovaných sekundárních cílů: A. kompozitu žilního tromboembolismu, infarktu myokardu, mrtvice, velkého krvácení a úmrtí z jakýchkoliv příčin o 34 % (HR 0,66, 95% CI 0,48–0,92, p=0,01) a B. kompozitu žilního tromboembolismu, infarktu myokardu, mrtvice a úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 33 % (HR 0,67, 95% CI 0,49–0,91, p=0,01).[3,4]

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti závažných nebo nezávažných krvácení nebo nežádoucích účinků.[3]

ASA v této studii ve srovnání s placebem nedosáhla statisticky významného snížení míry rizika recidivy venózního tromboembolismu. Bylo však dosaženo signifikantní redukce míry rizika kardiovaskulárních příhod, a tím i jasný klinický benefit této léčby.[3]

Současné postavení kyseliny acetylsalicylové v guidelines léčby VTE

Do těchto studií byli zahrnuti především pacienti s první nevyprovokovanou tromboembolickou příhodou, u nichž sou-

časně nebylo zvýšené riziko krvácení. Metaanalýza obou studií ukázala celkovou (společnou) redukci rizika rekurence o 35 % (HR 0,65, 95% CI 0,49–0,86) a nesignifikantní, ale zřejmé zvýšení rizika velkého krvácení (HR 1,31, 95% CI 0,48–3,53).[6]

Těmto pacientům je dle současných guidelines[7] doporučena prodloužená antikoagulační terapie. Předpokládá se, že NOAC u těchto pacientů mohou přinést výrazně vyšší účinnost pro prevenci rekurence VTE při podobném riziku krvácení a měly by tak být preferovány. Nicméně v případě, že pacient se rozhodne ukončit antikoagulační terapii, prevence rekurence VTE pomocí kyseliny acetylsalicylové (oproti žádné terapii) může být dobrou možností. Guidelines ji hodnotí silou důkazu 2B.[7]

Literatura

1. Becattini, C., Agnelli, G., Schenone, A. et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 366, 21: 1959–1967, 2012.
2. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. NCT00222677. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 15. 11. 2020]
3. Brighton, T. A., Eikelboom, J. W., Mann, K. et al., ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 367, 21: 1979–1987, 2012.
4. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial examining the efficacy and safety of low-dose aspirin after initial anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism. ACTRN12605000004662. (online: http://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12605000004662) [cit. 15. 11. 2020]
5. Holý, M. Současné možnosti prevence rekurence VTE. Přednáška na 26. česko-slovenské angiologické sympozium s postgraduální tematikou, 30.–31. 8. 2020, Lednice.
6. Simes, J., Becattini, C., Agnelli, G. et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. Circulation 130, 13: 1062–1071, 2014.
7. Kearon, C., Ornelas, J., Blaivas, A. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guidelines and expert panel report. Chest 149, 2: 315–352, 2016.

aktualita

Evropská komise schválila dapagliflozin také pro léčbu srdečního selhání

V listopadu 2020 vydala Evropská komise rozhodnutí o registraci dapagliflozinu (Forxiga) pro léčbu dospělých pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Dosud byl dapagliflozin, jako jiné gliflozíny, indikován pouze pro léčbu diabetu. V Evropě je tak prvním zástupcem ze skupiny gliflozinů, který indikaci pro tuto nemoc získal. Rozhodnutí vychází z výsledků studie DAPA-HF, ve které dapagliflozin přidaný ke standardní terapii srdečního selhání prokázal schopnost redukovat riziko zhoršení srdečního selhání, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zlepšovat symptomy pacientů. Toto snížení rizika bylo klinicky významné a statisticky signifikantní a zahrnovalo jak pacienty s diabetem 2. typu, tak pacienty bez diabetu.

V ČR postihuje srdeční selhání přibližně 230 000 nemocných, přibližně u poloviny případů srdečního selhání se předpokládá snížená ejekční frakce.

Literatura

1. Forxiga approved in the EU for heart failure. Tisková zpráva AstraZeneca z 5. 11. 2020.
2. Forxiga 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (revize 11. 11. 2020)
3. McMurray, J. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Přednáška na Přednáška na ESC Congres, Paříž, 31. 8.–4. 9. 2019. (online: escardio.org) [cit. 16. 9. 2019]
4. Dapagliflozin v terapii srdečního selhání u diabetiků i nediabetiků. Studie DAPA-HF. Kazuistiky v diabetologii 17, 3: 18–19, 2019.

Helen Brooke Taussigová

24. 5. 1898 – 21. 5. 1986

Kapitoly z historie

Jméno této americké lékařky je rozhodujícím způsobem spojeno s chirurgickým léčením vrozených srdečních vad tzv. „modrých dětí".

Vrozená srdeční vada u těchto dětí nedovoluje dostatečný průtok krve plícemi, její potřebné okysličení a přísun ke všem orgánům, tkáním a buňkám organismu. Do těla dítěte se tak dostává příliš málo kyslíku a vzniká cyanóza; kůže má nádech domodra, a proto se postiženým říká „modré děti". Před zavedením účinné léčby 95 % takto postižených dětí umíralo.

I když se první popis této poruchy objevil již v roce 1771 od holandského lékaře **Eduarda Sandiforta** (1742–1814), problém byl zcela poznán až v roce 1888 a je spojen se jménem profesora patologické anatomie v Marseille **Étienne-Louise Fallota** (1850–1911). Tento francouzský lékař si uvědomil, že tato smrtící porucha u novorozenců má čtyři projevy: za prvé otvor v mezikomorové přepážce, způsobující mísení krve mezi oběma komorami, dále zvětšení pravé srdeční komory, za třetí zúžení výtokové části této komory, omezující výtok krve do plic, a konečně – posunutí aorty zčásti do pravé poloviny srdce. Tento popis je znám dodnes jako tzv. Fallotova tetralogie a přesně jej definuje ve svém medailonku Heleny Taussigové **Jaroslav Hořejší** v *Přemožitelích času č. 6*.

A po této nutné předehře se můžeme vrátit k Heleně Taussigové. Narodila se ve městě Cambridge ve státě Massachusetts v USA v rodině profesora ekonomie na Harvardské univerzitě. V osmi letech jí zemřela matka. Nejprve studovala dva roky v Radcliffu a poté na Kalifornské univerzitě v Berkeley, kde v roce 1921 získala bakalářskou hodnost. Na radu svého otce chtěla studovat na slavné Harvardské univerzitě obor veřejné péče o zdraví. Harvardská univerzita však až do roku 1945 ženy ke studiu medicíny nepřijímala. Vystudovala tedy histologii a anatomii na Bostonské univerzitě. Na návrh svého profesora anatomie a děkana lékařské fakulty **Alexandra Begga** se začala podrobněji věnovat zkoumání srdečního svalu. Na jeho doporučení také po promoci nastoupila do nemocnice Johna Hopkinse v Baltimore. Pracovala tu nejprve jako řadová lékařka na dětském kardiologickém oddělení, které pak od roku 1930 vedla.

Jak uvádějí **Nancy Duinová** a **Jenny Sutcliffová** ve své knize *Historie medicíny*, postupně se stala specialistkou v diagnostice – po celá léta shromažďovala jednotlivé případy za pomoci rentgenového vyšetření, čtení elektrokardiogramů a vyšetření pohmatem. Pracovala ve skromných podmínkách a s omezenými finančními prostředky, zato s velkým nadšením. Pro své malé pacienty a jejich rodiny se mladá svobodná lékařka stala doslova tetou a přítelkyní. V roce 1938 navštívila na McGillově univerzitě v Montrealu kanadskou lékařku **Maud Abbotovou**, která se o dva roky dříve svou publikací *Atlas vrozených srdečních vad* stala přední odbornicí v tomto oboru. Tato návštěva jí pomohla, aby se v budoucnosti daleko lépe orientovala v patologické anatomii a v klasifikaci srdečních vad.

V její práci jí velmi podporoval nový přednosta pediatrie **Edward A. Park**, který přišel z proslulé Yaleské univerzity a patřil k nejbojovnějším zastáncům žen v medicíně. Právě Park ji jmenoval ošetřující lékařkou na pediatrické kardiologické klinice v nemocnici Johna Hopkinse. Taussigová byla poněkud nahluchlá po černém kašli, který prodělala v dětství, a tak neslyšela příliš dobře šelesty. To byl důvod, proč dokázala rozvinout své pozorovací schopnosti a hmat téměř k dokonalosti – uměla vyčíst spoustu informací z pohledu na dětský hrudník a když na něj položila ruce, ucítila odlišnost ve způsobu, jak se zvedá. Kromě toho trpěla dyslexií (poruchou schopnosti čtení).

Při svých vyšetřeních zjistila, že někteří z jejích malých pacientů s Fallotovou tetralogií měli také vrozenou vadu nazývanou „přetrvávající ductus arteriosus". V děloze dostává plod kyslík od matky, přičemž kyslík obchází plíce trubicí zvanou právě ductus arteriosus, kterou proudí krev s kyslíkem získaným od matky přímo z plicní tepny do aorty. Při porodu se tato trubice normálně při prvním nadechnutí novorozence uzavírá a kyslík začínají dodávat plíce. U některých dětí ale tato trubice zůstávala otevřena. Taussigová si všimla, že děti s touto vadou jsou na tom lépe. Tehdy ji napadlo, že budoucím řešením by mohlo být u dětí s Fallotovou tetralogií vytvoření jakéhosi umělého ductus arteriosus, určité spojky.

Americký historik medicíny **Sherwin B. Nuland** ve své knize *Lékařství v průběhu staletí* připomíná vzpomínku profesora anatomie **Toma Forbese** na to, jak jednoho večera na počátku 40. let 20. století po večeři doma u Forbesů poprosila Helena Taussigová o tužku a nakreslila onu umělou spojku na jediný pěkný lněný ubrus, který vlastnila nemajetná, velmi mladá žena tehdy ještě začínajícího instruktora anatomie Toma Forbese. Forbesova žena, křestním jménem rovněž Helena, se v pozdějších letech manželovi svěřila, jak hořce lituje, že ten památný diagram tehdy vyprala.

Návrh řešení byl tedy na světě, ale vyžadoval chirurgické provedení. Taussigová proto hledala vhodného chirurga a nalezla jej v osobě profesora **Alfreda Blalocka**, který se tehdy v Hopkinsově nemocnici stal šéfem chirurgického oddělení. Se svým asistentem **Vivianem Thomasem** (laborantem, jenž získal průpravu operacemi provedenými na 200 pokusných psech) se nebojácně pouštěl do nejrůznějších netradičních postupů. Návrh Heleny Taussigové se pro něho stal výzvou, kterou přijal. První úspěšná operace, jež od té doby nese jméno „Blalock-Taussigová", se uskutečnila u jedenáctiměsíční **Eileen Saxonové** (umírající dítě vážilo jen 4,3 kg) 29. listopadu 1944. Operace se

podařila, malá pacientka přežila a za dva měsíce byla bez obtíží propuštěna z nemocnice. Již zmiňovaný přednosta pediatrie Edward A. Park tehdy o Taussigové prohlásil: *„Jen ona byla schopna najít v dr. Blalockovi odvážného mladého muže na létající hrazdě"*.

Po úspěšné operaci dalších dvou dětí Blalock s Taussigovou v únoru 1945 zveřejnili své výsledky v časopisu *Journal of the American Medical Association*. Klinika byla následně doslova zaplavována novináři, lékaři, a hlavně rodiči z celého světa, kteří se dožadovali pomoci pro své „modré děti". Do konce roku 1950 provedl dr. Blalock se spolupracovníky 1 034 operací a úmrtnost při nich klesla z 20 % na 5 %. Helena Taussigová v roce 1947 vydala knihu s názvem *Vrozené vady srdce*, která se stala doslova biblí pediatrické kardiologie.

V roce 1959 byla Helena Taussigová jmenována profesorkou pediatrie a stala se ve své době nejproslulejší a nejvíce ceněnou lékařkou na světě. O šest let později se stala prezidentkou Americké kardiologické společnosti – jako první dětský kardiolog a jako první žena v historii vůbec. Následně byla zvolena do Americké akademie věd. Určitě by si zasloužila i Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu, ale ta jí bohužel, jako mnoho jiných slavných lékařů, minula.

Do historie medicíny se významně zapsala ještě jednou, když v roce 1962 prokázala škodlivost nového sedativa Conterganu (thalidomid). Užívaly jej bez lékařského předpisu jako lék proti nevolnosti a medicínu proti nespavosti i těhotné ženy, jimž se pak narodily tělesně postižené děti. O rok později odešla do důchodu, ale na základě stipendia pracovala ve výzkumu srdečních vad dále. Angažovala se výrazně ve sporu o prosazení práva žen na přerušení těhotenství.

Poslední léta svého života trávila v domově důchodců v Crosslandu nedaleko Philadephie. V Delawarském přírodním muzeu zkoumala ptačí srdce. Milovala květiny na své zahradě a neváhala tam třeba v noci telefonicky sezvat své přátele, když rozkvetl některý z jejích vzácných exemplářů. Každý rok v květnu pořádala pro své bývalé spolupracovníky zahradní slavnost, po níž vždy následovalo dvoudenní odborné jednání. Zemřela tragicky tři dny před svými 88. narozeninami, když vezla v automobilu několik svých spolubydlících z domova důchodců k volbám. Když couvala z jízdní dráhy u volebního místa, narazilo do ní ze strany jiné vozidlo a profesorka Helena Taussigová byla jedinou obětí této nehody.

Mgr. Josef Švejnoha