

KAZUISTIKY V ANGIOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 2

Ročník 7

2020



Rozkvetlý den

*Stačí se jenom trochu porozhlédnout,
kolik je kolem krás,
dým z továren a houfy dětí nad pískem...*

budovatelská píseň **Rozkvetlý den**¹



Tohle jsme povinně zpívali, když jsem chodil do osmé třídy základní školy. Už tehdy to působilo obsolentně, ale ještě jsme se dokázali vžít do pocitů generace našich rodičů, kteří vyučení válečnou nouzí a poválečnou ještě větší nouzí a marastem vnímali tovární dým jako znak prosperity, naději na to, že jejich dřína jim přinese poněkud vyšší užitek než dosud. Naši učitelé to netušili, ale my už jsme tuto píseň vnímali jako karikaturu ekologických zločinů tehdejšího režimu.

V té době nás už ale fascinovalo laboratorní sklo, které dokáže proměnit svět.² Měnilo jej zásadně a efektivně. Byla to chemie, která byla moderní a přinášela novou kvalitu života. Silonky, dederonové košile, pestré hračky, nová hnojiva, vysoká efektivita. Podívejte se někdy na animovaný film Krtek chemikem. Tolik barvy, krásy a radosti! Jen s lehkým zpožděním následovaly ostatní přírodní vědy, především biologie a genetika. Tedy vědy, které umožnily vytvořit kvasinky, které produkují lidský inzulín, nebo pěstovat rajčata, která mohou chutnat jako slanina. To už jsem právě přírodní vědy studoval na Karlově univerzitě. Dnešní děti však už slovo chemie mají zařazeno ve slovníku sprostých slov. Je synonymem pro jedy, které masově používají naši zemědělci a potravináři při „výrobě“ potravin a vlastně celý průmysl při vytváření náhražek tradičních surovin či vlastně čehokoliv.

Bill Gates měl údajně v roce 1981 prohlásit, že „640 kB bude dost pro každého“. Sice to při každé vhodné příležitosti popírá, nicméně situaci konce 80. let 20. století ve východoevropské Praze výrok vcelku dobré charakterizuje. Na začátku 80. let u nás počítače byly obří skříně v klimatizovaných místnostech, do kterých se strkaly děrné štítky, na konci 80. let to už byly malé hračky pro zasvěcené nadšence a šílence. Nicméně měly potenciál změnit svět. A změnily jej. Počítače a internet revolučně proměnily způsoby naší práce, zábavy i komunikace. Díky nim jsme mnohonásobně rychlejší, efektivnější a bohatší.

Také jsme si díky nim významně blíž. Každá maminka může v podstatě kontinuálně sledovat pomocí webové kamery nebo mobilního telefonu své čerstvě narozené dítě v jeho postýlce, můžeme odeslat e-mail současně všem svým 23 856 přátelům na facebooku a naše hodinky nám řeknou, kolik jsme ušli kroků a zda náš tep při tom byl adekvátní. A stejně (spíše větší) možnosti má také policista, který nám pomáhá a v každém okamžiku nás chrání, a také úřady a firmy, které nám pomáhají si uvědomit, bez čeho prostě nemůžeme být a pak nám to zajišťují. Omlouvám se za vysokou míru ironie a pro jistotu deklaruji – pokládám za zdravé a přirozené, když maminka je se svým dítětem, s přáteli se přátelí a fízlové všech provenienčí vám nemohou lézt do soukromí.

Mám malého syna a nemohu nepřemýšlet, jaké budou další zásadní změny v životě společnosti. Netroufám si generovat žádné prognózy. Jsem si však jist, že jeho život bude vypadat jinak než ten můj. Bude tou změnou vývoj mentální? Sdílení myšlenek, pocitů a propojení mysli? Ty obrovské a úžasné možnosti pro výzkumné vědecký týmy, umění, sílu prožitku, hry, práci, sex... a lživou reklamu, manipulaci, šmírování, ovládání a zotročování druhých. Co z toho si vyberou naši synové a dcery?

*Co přijde, až lidé zapomenou, co je žal,
člověku pak víc nezbude, než aby se stále smál*

budovatelská píseň **Rozkvetlý den**¹

S přáním krásného (nebo alespoň normálního) léta

Karel Vizuer
šéfredaktor

Literatura

1. Zachata, M. Rozkvetlý den. Text písni. K dohledání na internetové stránce БУДОВАТЕЛ. Hned za písní Radost zemědělce a před písní Rudá armáda. (online: http://budovatel.cz/pisen.phtml/rozkvetly_den) (cit. 20.5.2020)
2. Páral, V. Mladý muž a bílá velryba. Praha: Československý spisovatel, 1985.
3. Lai, E. The 640K quote won't go away – but did Gates really say it? Computerworld, 23. 6. 2028.

časopis pro angiology

Ročník 7.
Číslo 2/2020

ISSN 2336-2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

ISBN 978-80-87969-49-6

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

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

Foto na obálce:
Shutterstock

Obsah

Editorial

Rozkvětly den	1
---------------------	---

pozvánka

Angio Lednice 2020

LYMPHO 2020

IX. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie	2
--	---

Ján Šenitko

Overlap syndrom – autoimunitní hepatitida, sekundární Sjögrenův syndrom, aneuryzma vertebrální arterie	7
---	---

Pavol Majdák, Marcel Filo, Gabriela Šnirc-Ravingerová,

Ivan Gažo, Vladimír Podušel

Progresívna echinokokóza infiltrujúca dolnú dutú žilu u pacientky na biologickej liečbe alemtuzumabom	11
--	----

z nových knih

Ján Breza, Marián Bernadič, Želmíra Mácová

História slovenskej lekárskej spoločnosti	17
---	----

Lucia Kubíková, Eva Szabóová, Martin Koščo, Mária Kubíková,

Vladimír Sihotský, Nikola Lišuchová

Phlegmasia coerculea dolens – kazuistika	19
--	----

Klára Prudhommeová, Radek Tupý

Warfarin ako příčina ischemie dolních končetin	23
--	----

pozvánka

VII. roční mezioborového sympozia Diabetes mellitus	26
---	----

Jaroslav Brotánek

Jsou vertebrogenní obtíže opravdu vždy vertebrogenní?	27
---	----

Júlia Černohorská

Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienty i lékaři – překvapivé výsledky českého průzkumu 31

pozvánka

23. interna informans 36

aktuality z klinických studií

Edoxaban v prevenci hluboké žilní trombózy u onkologických pacientů

Výsledky studie Hokusai VTE Cancer 38

Karolína Hlavatá

Potraviny pro zdrav srdce a cévy 39

pozvánka

XXVIII. Slovenský angiologický kongres 42

kapitoly z historie

Josef Švejnoha

Alfred Blalock 43

Overlap syndrom – autoimunitní hepatitida, sekundární Sjögrenův syndrom, aneuryzma vertebrální arterie

Ján Šenitko

MATMED s.r.o., Hodonín

Souhrn

Předkládaná kazuistika pojednává o pacientce s již diagnostikovanou autoimunitní hepatitidou, klinicky vyjádřeným sekundárním Sjögrenovým syndromem, aneuryzmatem vertebrální arterie a ektází vnitřní karotické arterie. Kazuistika popisuje algoritmus postupné diagnostiky vzácné autoimunitní mozaiky mladé ženy a diferenciálně diagnostický rozbor.

Summary

Overlap syndrome – Autoimmune hepatitis, secondary Sjögren's syndrome, vertebral artery aneurysm

In this case, a female patient has been already diagnosed with an autoimmune hepatitis, with secondary Sjögren's syndrome symptoms, aneurysm of vertebral arteries and ectasia of arteria carotis interna. This case report reveals an algorithm of gradual diagnosis of this rare autoimmune mosaic in a young woman, and its differential diagnostic analysis.

Klíčová slova

- autoimunitní hepatitida
- sekundární Sjögrenův syndrom
- aneuryzma vertebrální arterie

Keywords

- autoimmune hepatitis
- secondary Sjögren's syndrome
- vertebral aneurysm

Úvod

Autoimunitní hepatitida (AIH) je chronická hepatitida neznámé etiologie s typickými autoimunitními fenomény. Postihuje především mladší ženy. Klinický nález představuje širokou škálu od asymptomatických přes fulminantně probíhající hepatitidy až po chronické hepatitidy.

Překryvné syndromy AIH a primární biliární cirhózy (PBC) jsou časté, dokumentovány jsou asi v 10 % případech pacientů s AIH nebo PBC. Nejčastějším extrahepatálním překryvným syndromem asociovaným s AIH je autoimunitní tyreoiditida. I když AIH sdílí klinické i imunologické projevy se systémovými poruchami pojiva, tyto případy jsou zřídkavé, nejčastěji asociované se systémovým lupus erythematoses, méně často i se Sjögrenovým syndromem.

Extrakraniální aneuryzma vertebrální arterie jsou zřídkavá. Sekundární souvisejí především s předchozím poraněním, primární pak s hereditárními onemocněními a se systémovými onemocněními pojiva.

Předkládaná kazuistika popisuje vzácný případ mozaiky autoimunitní hepatitidy, autoimunitní tyreoiditidy, sekundárního Sjögrenova syndromu a aneuryzmatu vertebrální arterie.

Kazuistika

Prezentována je 37letá pacientka s anamnézou sezónních alergií od 6 let, asthma bronchiale s opakoványmi exacerbacemi infektů. V 18 letech diagnostikována obsedantně kompluzivní porucha těžkého stupně. Ve 20 letech diagnostikována autoimunitní hepatitida. V úvodu nemoci se objevila celková únava, febrilie, slabost, subikterus. Laboratorně výrazná elevace obstrukčních jaterních enzymů a transamináz. Byla zavedena terapie systémovými kortikosteroidy a azathiopinem. Po vysazení vždy došlo k relapsu onemocnění s elevací jaterních enzymů.

Od 24 let byla pacientka léčena pro autoimunitní tyreoiditidu se substitucí hormonů štítné žlázy. Dále sledována na oční ambulanci pro conjunctivitis sicca s denní potřebou aplikace umělých slz. Rovněž vyjádřeny projevy xerostomie. Na alergologii sledována pro sezónní rinokonjunktivitidy, na ORL pro externí chronickou otitidu. Dále léčena pro osteopenii krčku femuru. Pro vertebrogenní algický syndrom krční páteře bylo doplněno MRI krční páteře, kde bylo náhodně nalezeno aneuryzma extrakraniálního úseku vertebrální arterie ve výši obratle C₅, s maximálním diametrem 9 mm. Neurologickou klinikou FN Motol doporučen konzervativní postup, doplněno MRA mozku, kde nenalezeno další intrakraniální aneuryzma.

V laboratorním vyšetření dominoval především výrazný titr p-ANCA protilátek (1:2 560), hraniční leukopenie. USG břicha se splenomegalii v oblasti hilu sleziny, suspektní portosystémové žilní kolaterály. V laboratorním nálezu dále negativní antifosfolipidové protilátky, rovněž negativní anti SSA/RO a anti SSB/La. Ultrazvukové vyšetření karotid prokázalo ektázii vnitřní karotické tepny s maximálním diametrem 1,1 cm, izoechogenním obsahem, který neimponoval jako typický „halo“ efekt nebo „znak makarónu“, při prosáknutí stěny tepny. Odpovídal spíše trombotické výplni dilatované arterie. V lipidovém souboru hladina LDL-cholesterolu 2,4 mmol/l. Doplněno USG vyšetření abdominální aorty, tepen dolních končetin, renálních tepen a dobře vyšetřitelných viscerálních tepen. Vše bez známek aterosklerózy či aneuryzmat.

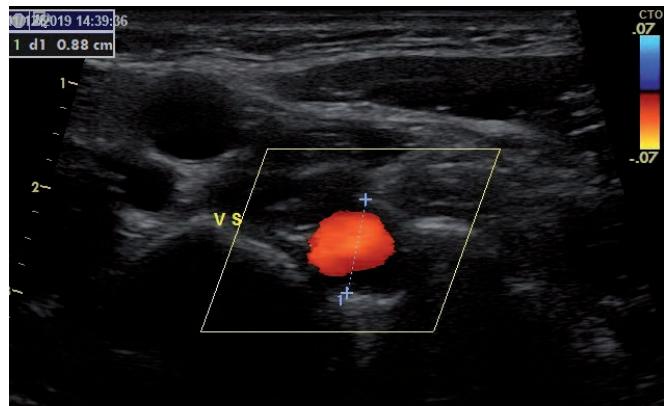
Ve výši C₅ obratle bylo sonograficky zachyceno aneuryzma vertebrální arterie maximálního diametru 9 mm, kde na zadní stěně opět zachycen izoechogenní obsah. Bylo doplněno PET/CT, které neprokázalo známky aktivní vaskulitidy velkých tepen. Pro zvýšené projevy žízně, přikládané obsedantné komplexivní poruše, byla provedena v rámci diferenciální diagnostiky i scintigrafie slinných žláz. Tato byla pozitivní s průkazem glandulárního postižení při sekundárním Sjögrenově syndromu. V rámci diferenciální diagnostiky bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření, které nepotvrdilo hereditární pořadu pojiva, Ehlers Danlosova typu či Marfanova syndromu. Ze zobrazovacích metod dále doplněno transtorakální echokardiografické vyšetření k vyloučení případné perikarditidy, jako systémového projevu Sjögrenova syndromu.

Kapilaroskopický nález byl jen nespecifický, s obrazem tortuálních a keříčkovitých zkrácených kapilár, bez charakteristik typických pro sklerodermii.

Obr. 1: Kapilaroskopie nehtového lůžka III. prstu vlevo (zvětšení 200x): hodnoceno jako nespecifický nález: heterogenní kapiláry, denzita kapilár v normě, přítomné morfologické změny charakteru tortuoza a keříčkovitých kapilár. Tyto jsou přítomné nejen v první, ale i v dalších řadách, jsou zkrácené, chybí hemoragie, chybí avaskulární zóny, nejsou přítomné megakapiláry

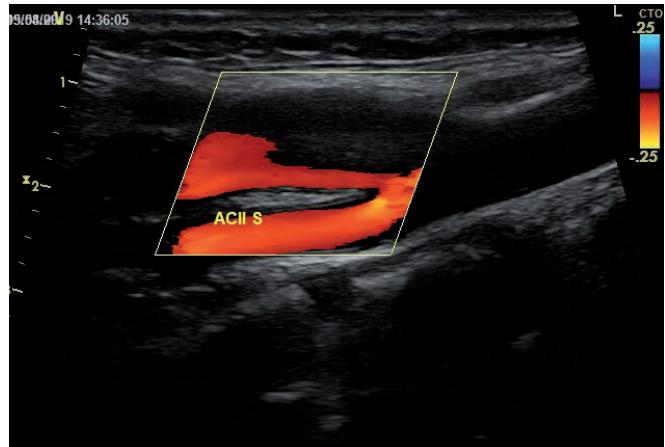


Obr. 2: Vertebrální arterie l. sin ve výši C₅: diametr do 9 mm, na zadní stěně viditelný hypoechogenní lem odpovídající nástěnnému troubu



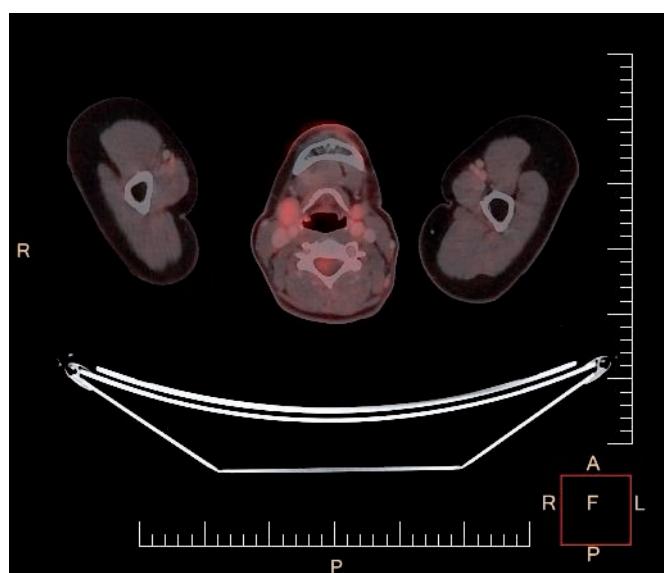
Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 3: Ektatická vnitřní karotická tepna vyplňená hypozoechogenním trombem, bez typického „halo“ efektu nebo „znaku makarónu“



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 4: Fúzní PET/CT, bez zvýšené akumulace FDG v cévních strukturách, zčásti zachycená aneuryzma vertebrální arterie velikosti do 10 mm



Zdroj obrázku: archív autora

SJÖGREN HENRIK (1899–1986) – švédský oftalmolog. Vystudoval medicínu na Karolinska institutet v roce 1922, 1961 profesorem na univerzitě v Göteborgu. Syndrom, který dnes nese jeho jméno, popsal v roce 1933 v práci „Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca“. (zdroj informací: archiv redakce)

EHLERS EDWARD LAURITZ (1863–1937) – dánský dermatolog. Studoval v Kodani, Berlíně, Vídni i Paříži. V roce 1906 byl jmenován vedoucím dermatologického pracoviště ve Fredericks Hospital v Kodani, později byl ředitelem v kodaňském Kommunehospitalet. (zdroj informací: archiv redakce)

MARFAN ANTOINE BERNARD-JEAN (1858–1942) – francouzský pediatr. Medicínu studoval v Toulouse a v Paříži, doktorát získal v roce 1887. V roce 1914 se stal prvním profesorem dětské hygieny a založil pediatrickou kliniku při univerzitě v Paříži. Ve svých pracích se zprvu věnoval tuberkulóze (popsal Marfanův zákon). Později se zaměřil na pediatrii, v roce 1914 vytvořil post sociálního pracovníka. Jeho pacientkou byla dívka, u níž byl jako u prvního pacienta popsán tzv. Marfanův syndrom: genetická porucha pojivové tkáně zahrnující široké spektrum příznaků (vysoká postava, dlouhé tenké končetiny, arachnodaktylie, dislokace oční čočky, anomálie srdce a cév). (zdroj informací: archiv redakce)

DANLOS HENRI-ALEXANDRE (1844–1912) – francouzský dermatolog. Celou svou lékařskou kariéru strávil v Paříži. Pracoval v Hôpital Tenon a Hôpital Saint Louis, zkušenosti s laboratorními pracemi získal především v laboratoři Charlese-Adolpha Wurtze. Svůj zájem věnoval vývoji nových arsenových a rtuťových preparátů k léčbě syfilis a kožních onemocnění, zkoumal použití radia k léčbě lupus erythematosus či tuberkulóze kůže. (zdroj informací: archiv redakce)

Rozhodování o terapii u tepenného aneuryzmatu atypické lokalizace je vždy individuální. Nelze se opírat o prediktivní skóre rizika ruptury typu PHASES score, ISUIA, které všechny hodnotí riziko ruptury jen u intrakraniálního aneuryzmatu. Vzhledem k dlouhodobé stabilní velikosti aneuryzmatu, které je dobře přístupné USG vyšetření, bylo rozhodnuto o konzervativní terapii. Bylo pokračováno v terapii základního onemocnění, autoimunitní hepatitidy, systémovými kortikosteroidy a azathioprinem. Tato terapie byla vedena zároveň jako terapie Sjögrenova syndromu. Vzhledem k přítomnosti trombu v levé vnitřní karotidě byla nasazena neenterosolventní forma ASA. Nejedná se o typickou indikaci, ale trombus s významnou redukcí lumen se zdá být dostatečným argumentem k nasazení této terapie.

Diskuse

V laboratorním nálezu pacientky zaujme především výrazně vysoký titr p-ANCA protilátek. P-ANCA pozitivu lze prokázat u asi 60 % AIH 1. typu¹, typicky s vysokým titrem. V diagnostickém algoritmu jsme vyloučili aktivní vaskulitidu velkých tepen. Dle doporučení EULAR (European League Against Rheumatism) pro diagnostiku a léčbu vaskulitid jsou jako první zobrazovací metody v časné fázi vyšetřovacího postupu doporučené USG anebo MRI. Nákladnější a méně dostupné PET/CT může být alternativně použito především k identifikaci dalších možných postižených lokalit cévního systému.

Vzhledem k úvodnímu atypickému nálezu, tedy ektázii levé vnitřní karotické arterie a aneuryzmatu vertebrální arterie, jsme zvolili právě PET/CT. V literatuře je popisováno použití PET/CT i v diagnostice vaskulitidy malých tepen.² PET/CT

bylo negativní, pacientka byla ale recentně přeléčena systémovými kortikoidy, tato léčba signifikantně ovlivňuje výsledky, a to i po krátké době léčby.³ V laboratorním nálezu vysoký titr p-ANCA protilátek a anamnéza asthma bronchiale může svědčit pro eozinofilní granulomatouzu s polyangitidou. V krevním obrazu však byla přítomna jen lehká eozinofilie, do 6 % z počtu bílých krvinek. Doplněné RTG vyšetření bylo bez nálezu plicních infiltrátů, bez proteinurie, bez postižení parazárních dutin. Klinicky bez projevů mononeuropatie či polyneuropatie. U pacientky byly vyjádřeny glandulární projevy sekundárního Sjögrenova syndromu, tedy conjunctivitis sicca, xerostomie, chronická otitida. Ze systémových projevů zjištěny artralgie především kolenních kloubů. Z kožních projevů suchost kůže, vitiligo. Z plicních projevů možná xerotracea. Hematologicky hraniční leukopenie. Dále popisována autoimunitní tyreoidita, která se rozvinula asi 4 roky po diagnostice AIH, je tedy nejspíše rovněž projevem systémového postižení.

Nejvyšší sílu z klasifikačních kritérií ACR/EULAR pro primární Sjögrenův syndrom má pozitivita protilátek anti-RO/SSA a anti-La/SSB. Prevalence je 33–74 % a 23–52 % v případě primárního Sjögrenova syndromu. Jejich přítomnost koreluje především s mladším věkem v době vzniku nemoci, delší dobou trvání onemocnění, případně závažností dysfunkce exokrinních žláz. Dalším hlavním klasifikačním kritériem je pozitivní histologické vyšetření biopsie slinných žláz. Limitací této metody je zvláště široký rozptyl senzitivity a specificity, daný především stadiem nemoci. V časných stadiích mohou být přítomné jen fokální agregáty, které nemusí být zachyceny. V pokročilém stadiu onemocnění pak výsledná atrofická sialadenitida.⁴ Protilátky anti-RO/SSA a anti-La/SSB byly negativní a biopsie prozatím nedoplňena. Naše pacientka tedy nesplňuje kritéria primárního Sjögrenova syndromu.

Doplňili jsme lymfoscintigrafické vyšetření slinných žláz, které má rovněž významnou prognostickou hodnotu. Byla prokázána dysfunkce parotid v dynamické studii. Tento nález se subjektivními projevy sicca syndromu a pozitivním Schirmerovým testem splňuje diagnostická kritéria sekundárního Sjögrenova syndromu.

Jedním z projevů primárního i sekundárního Sjögrenova syndromu může být také iniciace a progrese aortálního aneuryzmatu. Toto potvrzuje rozsáhlá tchajvanská populární cohortová studie.⁵ Možným mechanismem tohoto procesu je aktivace několika molekulárních druhů a aktivace matricových metaloproteináz spojených s patogenezí Sjögrenova syndromu a analogicky obdobným mechanismem může docházet i k tvorbě aneuryzmat jiných lokalit. U naší pacientky se však aortální aneuryzma nepotvrdilo.

Závěr

Překryvné syndromy autoimunitní hepatitidy a primární biliární cirhózy jsou časté. Extrahepatální překryvné syndromy jsou méně časté a překryvné syndromy autoimunitní hepatitidy se systémovými poruchami pojiva zřídkavě. Nejčastěji asociované se systémovým lupus erythematoses a méně často i se Sjögrenovým syndromem.

Sjögrenův syndrom jako jedna se systémových poruch pojivové tkáně může být vzácně příčinou aneuryzmat středních i velkých tepen. V dostupné literatuře se objevují jednotlivá kazuistická sdělení, popisující nejčastěji případ intrakraniálních hemoragií. Ty mohou být i prvními projevy Sjögrenova syndromu. Kazuistiky popisují i aneuryzmatické dilatace cerebrálních arterií, ruptury aneuryzmatu spinální arterie, aneuryzma lienální arterie nebo aneuryzmata koronárních arterií. Primární extrakraniální aneuryzmaty vertebrální arterie jsou vzácná a představují asi 1 % ze všech supraortálních aneuryzmat. Primární či sekundární Sjögrenův syndrom může být příčinou tohoto vzácného aneuryzmatu.

Literatura

1. Zauli, D., Ghetti, S., Grassi, A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 25, 5: 1105–1107, 1997.
2. Chen, Z., Wang, Q., Li, Q. Imaging features of 18F-FDG PET/CT in patients with systemic vasculitis. *J Nucl Med* 60, Supl. 1: 1065, 2019.
3. Taimen, K., Salomäki, S. P., Hohenthal, U. et al. The clinical impact of using 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of suspected vasculitis: the effect of dose and timing of glucocorticoid treatment. *Turun Yliopisto*, 2019. (online: https://research.utu.fi/converis/portal/Publication/42673143?lang=fi_FI)
4. Stanko, P., Galbavý, Š., Macák, D. et al. Biopsia malých slinných žlaz v algoritme vyšetrenia Sjögrenovho syndrómu. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství* 108, 2: 47–51, 2008.
5. Tsai, Y. D., Chien, W. C., Tsai, S. H. et al. Increased risk of aortic aneurysm and dissection in patients with Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 8, 9: e022326, 2018.

MUDr. JÁN ŠENITKO
MATMED s.r.o.
Kollárova 9
695 01 Hodonín

Progresívna echinokokóza infiltrujúca dolnú dutú žilu u pacientky na biologickej liečbe alemtuzumabom

Pavol Majdák¹, Marcel Filo², Gabriela Šnirc-Ravingerová¹, Ivan Gažo¹, Vladimír Podušel¹

¹Interné oddelenie, NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

²Uniklinika, Prievidza

Súhrn

Alveolárna echinokokóza (AE) je agresívna a potenciálne fatálna parazitárna zoonóza. Jej pôvodcom je *Echinococcus multilocularis*. U človeka býva primárne postihnutá pečeň. Ochorenie je typické svojím infiltratívnym rastom a metastatickým šírením, čím napodobňuje malignitu. Multiorgánová invázia je pozorovaná v približne 13 % prípadov. Lokálne môže infiltrovať vaskulárne štruktúry, biliárny systém a hilus pečene. Imunosupresívna liečba podporuje progresiu tohto infekčného ochorenia. V prípade postihnutia vaskulárnych štruktúr dokáže imitovala podporovať trombotický proces. V kazuistike prezentujeme prípad pacientky so sclerosis multiplex na biologickej liečbe alemtuzumabom spojenej s opakovanou pulznou liečbou kortikoidmi, u ktorej došlo ku závažnej lokálnej progresii echinokokózy s prerastaním do dolnej dutej žily.

Summary

Progressive echinococcosis infiltrating inferior vena cava in a patient treated with biologic treatment alemtuzumab

Alveolar echinococcosis (AE) is an aggressive and potentially fatal parasite zoonosis. It is caused by *Echinococcus multilocularis*. It primarily affects liver in humans. The disease is typically manifested by an infiltrative growth and a metastatic spread that imitates malignancy. The multiorgan invasion is observed in about 13 % of cases. It may locally infiltrate vascular structures, biliary system and hepatic hilus. The immunosuppressive treatment accelerates the progression of this infective disease. When vascular system is affected the disease may imitate and accelerate the thrombotic process. We present a case report of a patient with multiple sclerosis treated with a biologic treatment alemtuzumab and repeated pulses of corticosteroid therapy who experienced a severe local progression of echinococcosis with a spread to the inferior vena cava.

Úvod

Termínom echinokokóza (hydatidóza) označujeme infekciu vnútorných orgánov človeka larválnymi štádiami pásomníckeho rodu *Echinococcus* (E.). V Európe sa vyskytujú najmä dva druhy, a to *E. granulosus*, vyvolávajúci cystickú echinokokózu, a *E. multilocularis*, pôvodca AE.¹ *E. multilocularis* (pásomnica líšcia) je drobná pásomnica dlhá iba 1,2 – 3,7 mm. Larválne štádium *E. multilocularis* je mnohogomorový mechúrik tvorený veľkým počtom malých cýst dosahujúcich v priemere 1 – 20 milimetrov. Jej definitívnymi hostiteľmi sú líšky hrdzavé a iné druhy domácich a voľne žijúcich mäsožravcov, ktoré v truse vylučujú do prostredia vajíčka.^{2,3}

Vajíčka pásomnice sú infekčné aj pre človeka, ktorý sa nakazí po konzumácii kontaminovanej zeleniny a ovocia, alebo pri kontakte s kontaminovanou vodou či pôdou. Primárne ložisko je v 98 % uložené v pečeni, oveľa zriedkavejšie, alebo až sekundárne, metastaticky bývajú postihnuté iné orgány (plužca, obličky, mozog, kosti).^{2,4,5} Tak svojím priebehom neraz imituje maligné, metastatické ochorenie⁶, prípadne tuberkulózu⁷.

Cysty, na rozdiel od cýst *E. granulosus*, nie sú ohraničené od okolitého tkaniva, ich rast je infiltratívny a pripomína malignú neopláziu. Uvoľnenie buniek z germinatívnej membrány vedie k vzniku metastáz v plužcach, mozgu, kostiach, pečeni a podobne. Makroskopicky tvorí pečeňové lézie svetlé špongiozne tkanivo zložené z menších cýst a zle ohraničené od okolia.²

Klúčové slová

- alveolárna echinokokóza
- sclerosis multiplex
- imunosupresívna liečba
- alemtuzumab
- vaskulárne štruktúry

Keywords

- alveolar echinococcosis
- sclerosis multiplex
- immunosuppressive treatment
- alemtuzumab
- vascular system

Multiorzánová invázia je pozorovaná v približne 13 % prípadov.⁸ Postihnutie dolnej dutej žily pri AE je zriedkavé, dokumentované zväčša kazuisticky.^{9,10} Pre ochorenie je charakteristická dlhá inkubačná doba, ktorá dosahuje 5 – 15 rokov.⁶ V neliečenej forme je uvádzané 10-ročné prežívanie nižšie ako 10 %. V čase rozvinutej chirurgickej a antiparazitárnej liečby stúpa na 85 – 90 %.⁵

Kazuistika

Prezentujeme prípad 41-ročnej ženy, ktorá bola 2. apríla 2019 odoslaná na hospitalizáciu na interné oddelenie z centrálnej príjmovej ambulancie pre trombózu dolnej dutej žily. Pacientka udávala, že posledné týždne sa nemá dobre, má teploty do 38,5 °C, je slabá, malátna. Máva kŕče v nohách, v bruchu. Trpí dlhodobo nechutensťom.

V osobnej anamnéze v dokumentácii nachádzame: sclerosis multiplex (SM) (od roku 2009, na biologickej liečbe od roku 2014), neurogénny močový mechúr pri SM, depresívny syndróm, echinokoková cysta v pečeni dokumentovaná od roku 2011, uvádzaný stav po eradikačnej liečbe, sekundárny glaukom, atrofia papily optického nervu, recidivujúce iridocyklotídy.

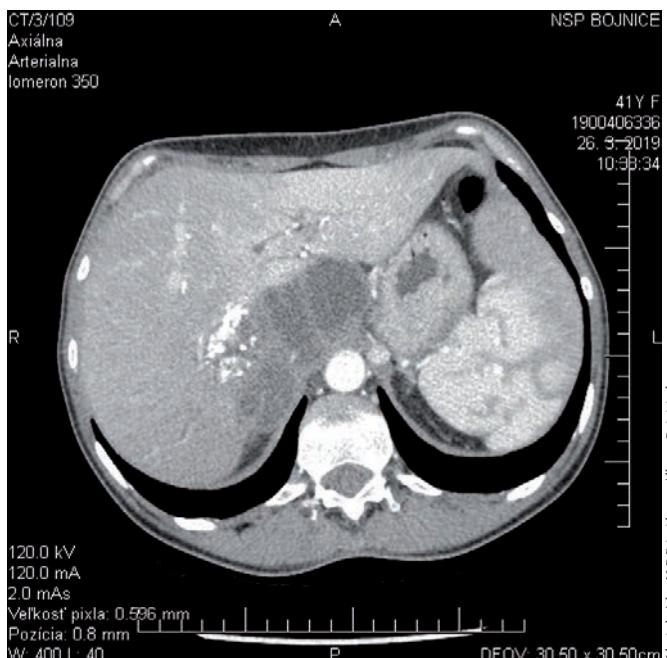
Pacientka bola nedávno, 28. marca 2019, prepustená z urologického oddelenia po 6-dňovej hospitalizácii. Stav bol záverovaný ako akútnej pyelonefritída vpravo. Počas hospitalizácie na urologickom oddelení bolo realizované CT abdomenu (26. marca 2019), kde bol popísaný cystický tumor retroperitonea s útlakom dolnej dutej žily (VCI), kaudálne od ložiska vo VCI a pravostrannej renálnej véne prítomné denznejšie hmoty (trombus?, tumorózne hmoty?). V hepare S7 parakaválne hypodenzné ložisko s kalcifikovanou stenou (v dokumentácii záznam o echinokokovej cyste) a cystický tumor pravého ovária. Následne konziliárny chirurg indikoval cielenú punkciu a biopsiu tumoru retroperitonea a gynekológ adnexektómiu. Oboje až po doliečení pyelonefritídy. Preto bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti a 2. apríla (pred plánovanou punkciou) bola na USG rádiológom popísaná kompletnej obturácia VCI, ktorá bola hodnotená ako progresia trombózy dolnej dutej žily. Od punkcie bolo upostené a pacientka bola odoslaná na hospitalizáciu na miestne interné oddelenie. V čase prijatia pacientka užívala desiaty deň antibiotickú liečbu: ciprofloxacin a cefuroxím. Od roku 2016 je na biologickej liečbe alemtuzumabom, v minulosti natalizumab. Je dlhodobo vedená v špecializovanom centre pre sclerosis multiplex.

Pacientka bola pri prijatí hemodynamicky stabilizovaná, astenického habitu s BMI 21,63 kg/m². V klinickom náleze bolo brucho palpačne mierne bolestivé s dojmom neurčitej rezistenčie v oblasti umbiliku. Dolné končatiny boli bez opuchov, bez klinických známok svedčiacich pre hlbokú venóznu trombózu.

Z laboratórnych testov vyberáme: kreatinín 85,5 µmol/l, albumín 34,5 g/l, AST 0,37 µkat/l, ALT 0,26 µkat/l, GMT 0,49 µkat/l, ALP 1,30 µkat/l, CRP 140 mg/l, PCT 0,2 ng/ml (normálna hodnota do 0,5).

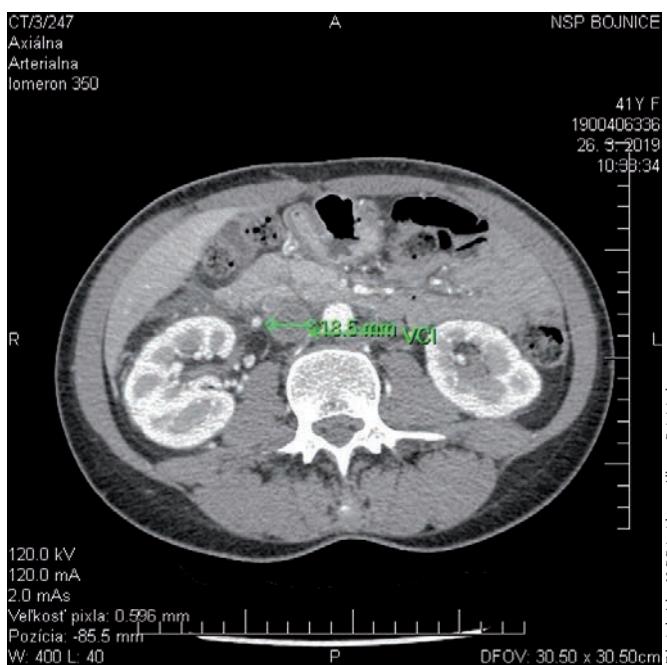
V krvnom obrazu: leukocyty $8,87 \times 10^9/l$, hemoglobín 93 g/l, trombocyty $315 \times 10^9/l$, neutrofily 78,3 %, lymfocyty 9,5 %, mo-

Obr. 1: Postkontrastné CT arteriálna fáza: rozsiahla echinokoková cesta prerastajúca do retroperitonea



Zdroj obrázku: NSP Prievidza so súlom v Bojniciach

Obr. 2: Postkontrastné CT: kompletne obturovaná vena cava inferior



Zdroj obrázku: NSP Prievidza so súlom v Bojniciach

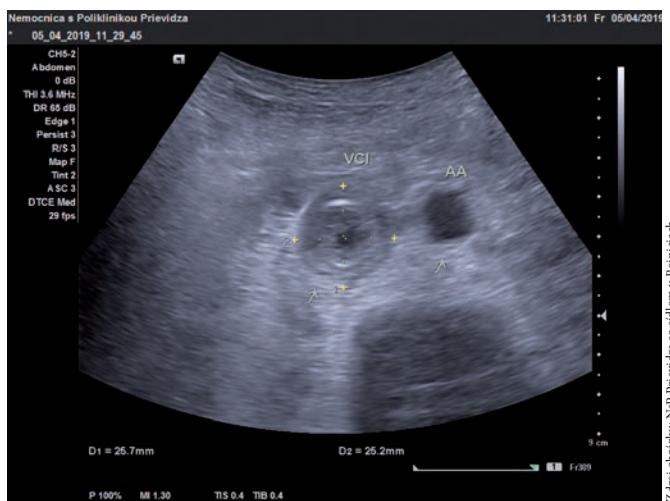
nocyty 10,9 %, eozinofily $0,09 \times 10^9/l$ (1,7 %), D-diméry 0,377 mg/l (normálna hodnota do 0,25).

Pri prijatí sme si kládli otázku, prečo má pacientka popisanú trombózu dolnej dutej žily, a zvažovali jej diferenciálno-diagnostické pracovné alternatívy. Má neznámu neopláziu, lymfóm? Akého charakteru je tumor retroperitonea? A akú úlohu v celom tomto procese zohráva popisovaná echinokoková cesta?

Prehodnotili sme CT scany s ohľadom na vyššie uvedené klinické súvislosti. Bola zreteľná rozsiahla echinokoková cysta s početnými periférnymi kalcifikáciami, ktorá kontinuálne pre- rastala dorzálnie do heparu a infiltrovala retroperitoneum a jeho štruktúry, vrátane dolnej dutej žily (obr. 1 a 2).

Doplnili sme aktuálne duplexnú ultrasonografiu (DUS) s nálezom dilatovanej dolnej dutej žily, ktorá bola kompletne obturovaná heterogénymi, cibuľovito štrukturovanými masami, ktoré nemali typický charakter trombózy. Obturované boli aj obe spoločné panvové žily. (obr. 3 a 4)

Obr. 3: DUS: VCI obturovaná heterogénymi, cibuľovito štrukturovanými masami. Priečny rez



Obr.4: DUS: Infiltrovaná a obturovaná VCI v infrahepatálnom úseku. Pozdĺžny rez

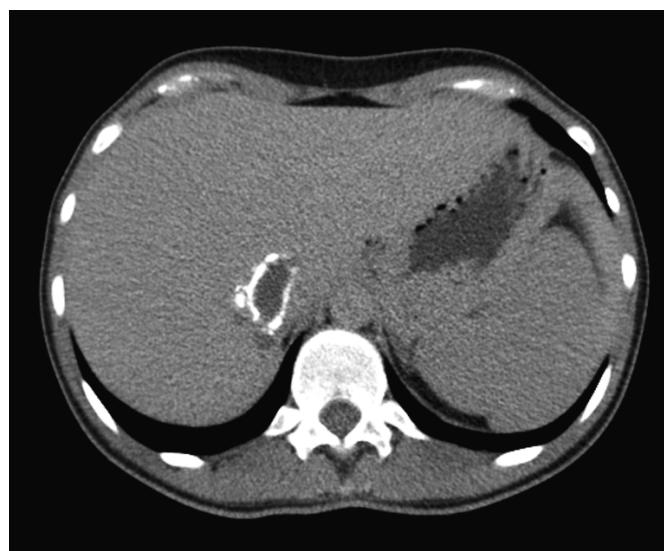


Pátrali sme po výsledkoch predchádzajúcich zobrazovacích vyšetrení. Našli sme CT z roku 2011, kedy bola prvýkrát diagnostikovaná echinokoková cysta v hepare (obr. 5 a 6).

A následne MR z roku 2012 (obr. 7 a 8).

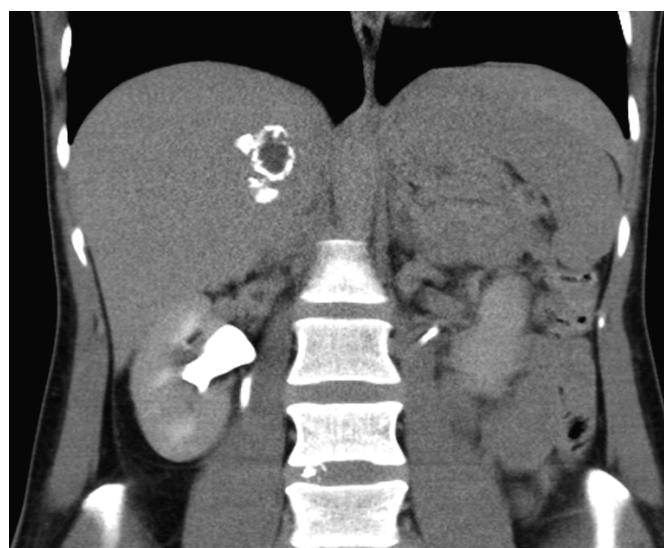
Pokúsili sme sa vystopovať v dokumentácii priebeh a liečbu echinokokózy. V júli 2012 bol záznam o infektologickom vyšetrení, kde boli dokladované pozitívne protilátky proti *Echinococcus granulosus*.

Obr. 5: Natívne CT: oválna cystická lézia v S7 heparu s kalcifikovanou stenou



Zdroj obrázku: Národná polikliniká Prievidza so sídlom v Bojniciach

Obr.6: Postkontrastné CT vylučovacia fáza: oválna cystická lézia v S7 heparu s kalcifikovanou stenou a hrudkovitými kalcifikáciami v okolí



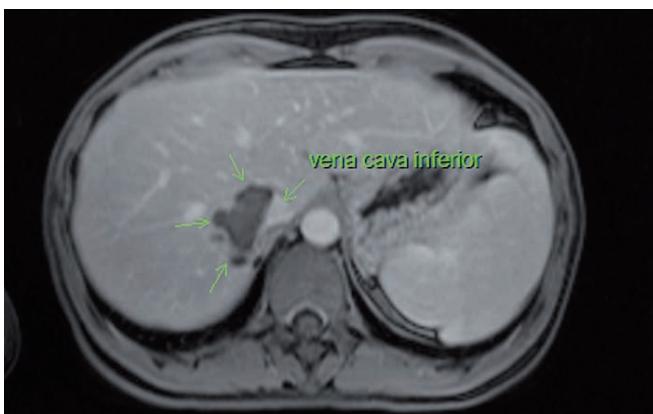
Zdroj obrázku: Národná polikliniká Prievidza so sídlom v Bojniciach

Echinococcus granulosus a stav bol hodnotený ako „echinokoková cysta v hepare“. Pacientka bola preliečená mebendazolom. V novembri 2012 bol dokumentovaný pokles titra protilátok. Chirurgická liečba nebola indikovaná a medikácia bola ukončená. V roku 2013 bol opäť prítomný vysoko pozitívny titer protilátok. Následne už len dokumentačné záznamy typu echinokokóza po liečbe, hepatopatia v metabolickej aktivite, liečba hepatoprotektívmi.

V roku 2014 bola v tomto teréne indikovaná biologická liečba sclerosis multiplex. Nasledovali mnohonásobné hospitalizácie na neurologiu a očnom oddelení s opakovanou pulznou liečbou kortikoidmi.

Výsledkom postupnej enormousnej progresie echinokokózy bol obraz ochorenia v apríli 2019 (obr. 9 – 12).

Obr. 7: Postkontrastné MR – transverzálna T1 VIBE FS sekvencia: cystická lézia v S7 v tesnom kontakte s retrohepatickým segmentom vena cava inferior



Zdroj obrázku: Uniklinika Prievidza

Obr. 8: Postkontrastné MR – koronárna T1 VIBE FS sekvencia: lézia dislokuje vena cava inferior mediálne



Zdroj obrázku: Uniklinika Prievidza

Obr. 9: Postkontrastné CT portálna fáza: echinokoková cysta s kalcifikovanou stenou prerastajúca extrahepatálne do retroperitonea



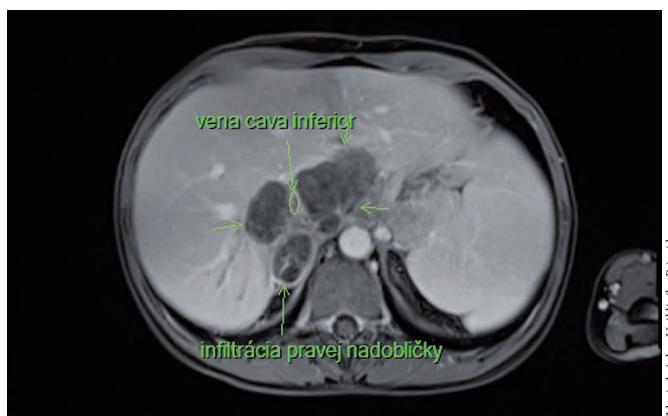
Zdroj obrázku: NskP Prievidza so súlom v bojnicach

Obr. 10: Postkontrastné MR – koronárna T1 VIBE FS sekvencia: echinokoková cysta prerastajúca extrahepatálne s infiltráciou retrohepatického segmentu vena cava inferior, ktorá je kaudálne od lézie infiltrovaná a trombotizovaná až po úroveň venae iliace communes



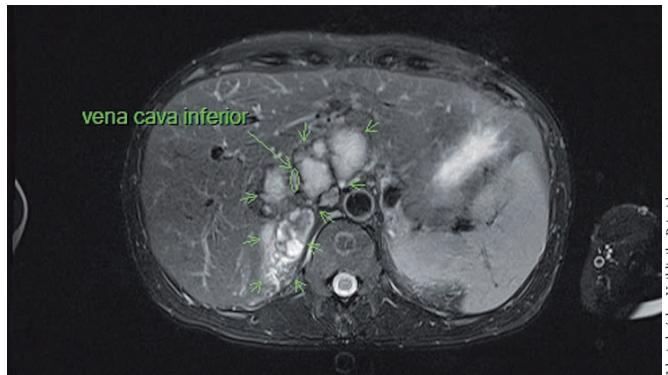
Zdroj obrázku: Uniklinika Prievidza

Obr. 11: Postkontrastné MR – transverzálna T1 VIBE FS sekvencia: výrazná kompresia a infiltrácia VCI, infiltrácia pravej nadobličky



Zdroj obrázku: Uniklinika Prievidza

Obr. 12: MR – transverzálna T2 TSE FS sekvencia: prerastanie do retroperitonea s infiltráciou vena cava inferior a pravej nadobličky



Zdroj obrázku: Uniklinika Prievidza

Tab. 1: Laboratórne vyšetrenia

parameter	výsledok	jednotka	textový výsledok	referenčný interval
s_E. granulosus IgG – ELISA	1 : 170	titer	pozitívny	(cut-off 1 : 100)
s_E. granulosus IgG – hemaglut	negat.			
s_Taenia solium IgG – ELISA	negat.			
s_Trichinella IgG – ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1 : 100)
s_E. multilocularis IgG EIA	1 : 307	titer	pozitívny	(cut-off 1 : 100)

Následne sme ukončili dobiehajúcu antibiotickú a indikovali antiparazitickú liečbu: albendazol v dávke 2×200 mg denne. Súčasne od úvodu hospitalizácie sme indikovali plnú antikoagulačnú liečbu. V úvode LMWH (nadroparin $2 \times 0,6$ ml s.c.) vzhľadom na plánovanú pokračujúcu diagnostiku so zhodnotením celkového rozsahu ochorenia. Realizovali sme CT mozgu a CT plúc, ktoré boli negatívne s ohľadom na echinokokózu. Echokardiografické vyšetrenie – bez zasahovania intraluminálnych mäs z VCI do pravej predsiene. Doplňili sme MRI brucha a malej panvy. Konzultovali sme s lekármi chirurgickej kliniky, v aktuálnej fáze ochorenia bez indikácie ku akémukolvek chirurgickému výkonu. Realizovali sme sérologické vyšetrenia, ktorých výsledok sme obdržali až po prepustení pacientky do ambulantnej starostlivosti (tab. 1).

Po stabilizácii stavu sme indikovali pokračovanie v antikoagulačnej liečbe. Prešli sme na NOAK, konkrétnie sme sa rozhodli pre apixabán, už v dávke 2×5 mg denne. Nezaznamenali sme žiadne krváčavé komplikácie.

V priebehu hospitalizácie došlo k ústupu nechutenstva aj abdominalníj, tiež vymiznutiu febrilit. Registrovali sme pokles CRP zo vstupných 155,0 na 17,9 mg/l pri prepustení.

Afebrilnému pacientku v stabilizovanom stave sme prepustili na 15. deň hospitalizácie do ambulantnej starostlivosti.

Na ambulantej kontrole 13. septembra 2019 bola pacientka

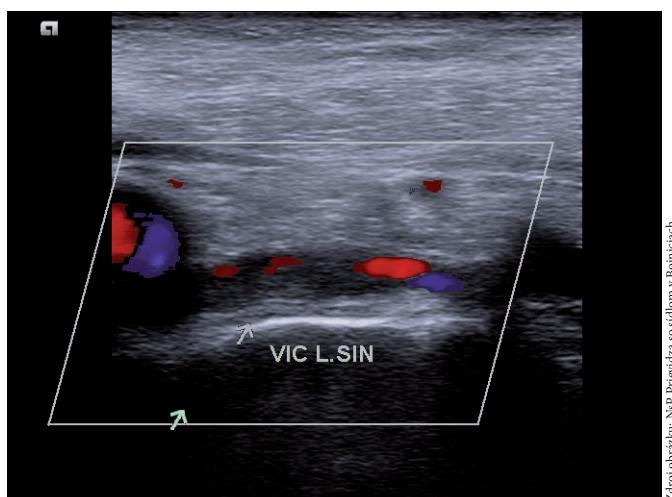
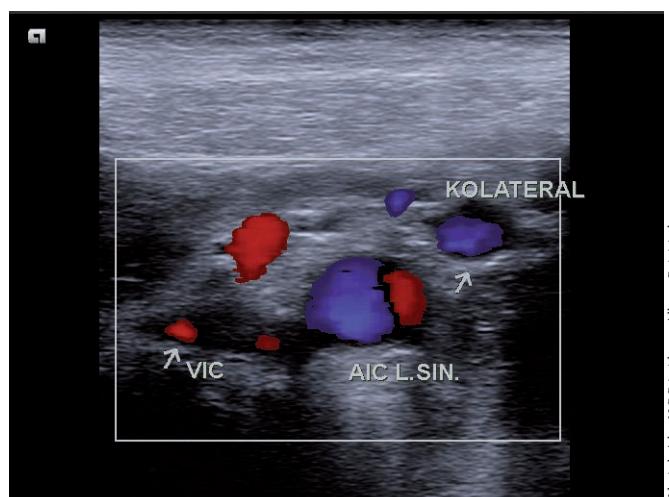
naďalej afebrilná, klinicky stabilizovaná. Na kontrolnom USG bola prítomná parciálna rekanalizácia a kolateralizácia panvočívych žil (obr. 13 a 14).

Pacientka naďalej pokračovala v liečbe albendazolom a v antikoagulačnej liečbe apixabanom.

Diskusia

Alveolárna echinokokóza je zriedkavá zoonóza, na Slovensku prvýkrát popísaná v roku 2000², v Čechách v roku 2007¹¹. V Českej republike bolo do roku 2014 diagnostikovaných 21 prípadov AE a v rokoch 2015 a 2016 ďalších 15.¹¹ Na Slovensku bolo do decembra 2014 potvrdených 37 prípadov AE.² Incidencia pomaly narastá.

Vo viacerých prípadoch echinokokózy už vzhľadom na rozsiahly priebeh nebolo možné určiť, či išlo o alveolárnu, alebo cystickú echinokokózu. Diagnostika sa opiera o klinický nález, pomerne typický rádiologický obraz, laboratórne výsledky a histopatologickú verifikáciu.⁸ Klinický nález je závislý od typu a rozsahu postihnutia. Postihnutie pečene sa môže prejavovať ikterom, epigastrickou bolestou, chudnutím. Invázia do cievnych štruktúr a biliárneho systému môže viesť ku cholangitide, tvorbe abscesu, biliárnej cirhóze, portálnej hypertenzii, Budd-Chiariho syndrómu. Pomaly rast postihujúci VCI je často spre-

Obr. 13: DUS: Parciálna rekanalizácia vena iliaca communis l. sin.**Obr. 14: DUS: Parciálna rekanalizácia vena iliaca communis l. sin., s počínajúcou kolateralizáciou**

vádzaný významnou kolateralizáciou obturowanej VCI.^{9,10} Imunosupresívna liečba je faktorom, ktorý akceleruje priebeh ochorenia.^{12,13} Podobne tomu bolo aj v našom prípade, kde predpokladáme, že biologická liečba alemtuzumabom a následné opakované pulzy kortikoidnej liečby v súvislosti s liečbou sclerosis multiplex a jej očnými komplikáciami viedli ku extrémnej progresii ochorenia. Samotná echinokoková cesta bola od začiatku ochorenia uložená tesne vedľa VCI. Postupnou progresiou priamo na ňu naliehala a v ďalšom priebehu do nej invadovala a šírila sa intraluminálne. Predpokladáme spolupodiel descendantnej vnútrozilovej trombózy na obrazu výslednej intraluminálnej obštrukcie VCI a panvových žil. V rutinných laboratórnych testoch nebýva obvyklou periférna eozinofilia^{6,8,14}. Aj v našom prípade absentovala. Základnou laboratórnou vyšetrovacou metódou sú sérologické vyšetrenia typu ELISA, kedy sa deteguje prítomnosť protílátok proti parazitárnym antigenom. Napriek vysokej citlivosti testov dochádza ku skríženej reakcii medzi *E. multilocularis* a *granulosus*.^{3,8} Aj v našom prípade bola potvrdená prítomnosť oboch typov protílátok, avšak s podstatne vyšším titrom pre protílátky proti *E. multilocularis*. V priebehu rokov boli viackrát vyšetrované protílátky proti *E. granulosus*, ktorých titre kolísali s ohľadom na priebeh liečby či jej vynechanie. Protílátky proti *E. multilocularis* vyšetrované neboli. Až počas našej hospitalizácie. Vzhľadom k tomu, že už nebola indikovaná chirurgická liečba ani histopatologická verifikácia, nebolo možné definitívne potvrdiť typ echinokokózy. Ale vzhľadom na charakter postihnutia, jeho invázivný priebeh a aj signifikantne vyšší titer protílátok proti *E. multilocularis* predpokladáme, že sa jedná o AE. Z praktického hľadiska to už nijako neovplyvňovalo terapeutický postup.

Ultrasonografia je akceptovaná ako prvá voľba v zobrazovacích vyšetreniach. Pri USG vyšetrení býva v pečeni zistená prítomnosť nepresne ohrazených útvarov s hypoechogénymi a hyperechogénymi ložiskami a nepravidelnými kalcifikátm, ktoré sa považujú za patognomický symptom alveolárnej echinokokózy. USG je veľmi dobre vizualizovateľné aj postihnutie vaskulárnych štruktúr: hepatálnych vén, VCI a portálnej vény.⁸ Intraluminálna obštrukcia môže imitovať trombózu dolnej dutej žily. Avšak aj v našom prípade je charakter postihnutia VCI atypický pre trombózu. VCI je v jej proximálnom intrahepatálnom úseku uzurovaná echinokokovými masami, smerom distálnym je dilatovaná a kompletnie vyplnená cibuľovito sa vrstviacimi intraluminálnymi masami. Hodnota D-dimérov

BUDD GEORGE (1808–1882) – anglický internista. Bol synem venkovského chirurga, pod jehož vlivom se dal spolu se svými šestimi bratry na lekárskou dráhu. Navštěvoval univerzitu v Cambridge a Paříži. Společně s dr. Toddem popsal onemocnění (Budd-Chiariho syndrom), při kterém dochází k obliteraci jaterních žil a může vést k posthepatální portální hypertenze. (zdroj informací: archiv redakce)

CHIARI HANS (1851–1916) – rakouský patolog. Medicínu vystudoval v Vídni, kde v letech 1874–5 pôsobil ako asistent K. von Rokitanskeho. Pozdĺži pôsobil také v Praze (patologicko-anatomické muzeum) a ve Strassburgu. Publikoval 177 prací. Mozkovou malformaci s posunom cerebella a prodloužené míchy, dnes známé jako Arnoldův-Chiariho syndrom (malformace), objevil v roce 1891. Dále je jeho jméno spojeno s Budd-Chiariho syndromem a Chiariho síťí (rezidua fetálních struktur navádzající krev do oblasti fossa ovalis). (zdroj informací: archiv redakce)

bola vstupne len ľahko zvýšená nad normu. Nepredpokladáme akútну trombózu dolnej dutej žily v dôsledku jej proximálnej infiltrácie. Predkladáme hypotézu postupného progresívneho intraluminálneho rastu echinokokových cýst, ktorý je sprevádzaný a dopĺňaný trombotickým procesom. Presnejší obraz o rozsahu ochorenia poskytujú ďalšie zobrazovacie vyšetrenia, CT a MRI. Evidujeme tiež infiltráciu pravej nadobličky, retroperitonea, pravej renálnej vény a oboch spoločných panvových vén. V prípade postihnutia panvových žil predpokladáme vyšší stupeň podielu trombózy, pre čo svedčí aj zlepšenie stavu v zmysle parciálnej rekanalizácie v daných úsekoch na indikovanej antikoagulačnej liečbe.

V liečbe je prvou voľbou radikálna resekcia, podobne ako pri nádorových ochoreniach, ktorá môže byť kurabilná. Chirurgicky sa odstraňujú celé lézie aj s 2 cm okolitého zdravého tkaniva. Kuratívna chirurgická liečba je možná len v cca 35 % prípadov.^{6,10} Aj po kompletnom odstránení cýst sa odporúča dlhodobá terapia benzimidazolmi na zabránenie vzniku metastáz a doživotné sledovanie pacienta. V prípade, že úplná resekcia cýst nie je možná, je čiastočnú resekciu cýst potrebné dobre zvážiť, nakoľko existuje pomerne veľké riziko diseminácie lézií. Niektorí autori ju považujú až za kontraindikovanú.⁶ V pojedinelých prípadoch je možné realizovať spoločne s resekciami pečene aj resekciu postihnutej VCI, pokiaľ je prítomná doстатčná kolateralizácia. Kolateralizácia prebieha najmä cestou vena azygos a hemiazygos.^{9,10} V našom prípade nebola v čase diagnostiky v roku 2011 indikovaná chirurgická liečba, konzervatívna liečba antiparazitikami bola vedená sporadicky s via cerými aj dlhodobými prestávkami. Aj to bol dôvod progresívneho priebehu, ktorý bol podporený imunosupresívnu liečbou. V čase hospitalizácie na internom oddelení už neboli možné kurabilné chirurgické výkony a paliatívny bol indikovaný. Pacienti s neresekabilnými léziami sú potenciálnymi kandidátmi na transplantáciu pečene.¹⁵ Od začiatku hospitalizácie bol indikovaný albendazol v dávke 200 mg 2× denne. Odporúčaná denná dávka je 10 – 15 mg/kg/deň. Albendazol je parazitostatický liek a nedokáže eliminovať *E. multilocularis*.⁶ Preto býva v prípadoch, kedy nie je možná radikálna chirurgická liečba, indikovaný dlhodobo, resp. doživotne.⁶ Súbežne sme indikovali antikoagulačnú liečbu formou LMWH a po ozrejmení rozsahu ochorenia a rizík liečby sme prešli na NOAK: apixaban 2×5 mg denne. Apixaban sme zvolili s ohľadom na veľmi dobrú gastrointestinálnu toleranciu a nízke riziko hemodynamického závažného a gastrointestinálneho krvácania. Zvolená liečba bola veľmi dobre tolerovaná a v konečnom dôsledku viedla ku parciálnej rekanalizácii panvových žil. VCI ostala kompletnie obturowaná aj na antikoagulačnej liečbe.

Záver

Alveolárna echinokokóza je zriedkavá, ale potenciálne fatálna zoonóza. Jej včasná diagnostika a adekvátna liečba dokáže zabrániť jej progresii a lokálnym či metastatickým komplikáciám. Imunosupresívna liečba vedie k nekontrolovanej progresii ochorenia. Atomizácia medicíny vedúca ku sústredeniu sa na jednotlivé orgánové celky môže viesť ku strate celistvého po-

hládu na pacienta. Postihnutie dolnej dutej žily imituje jej trombózu. V konečnom dôsledku kombinácia paliatívnej antiparazitickej a antikoagulačnej liečby môže viesť ku stabilizácii stavu pacienta.

Literatúra

1. Dubinský, P., Bober, J., Kinčeková, J. Diagnostika a liečba cystickej echinokózy. Bratisl Lek Listy 99, 11: 584–586, 1998.
2. Antolová, D., Mitterpáková, M., Škutová, M. et al. Echinococcus multilocularis na Slovensku – aktuálna situácia. Infovet 21, 6: 245–249, 2014.
3. Antolová, D. Hodnotenie rizika alveolárnej echinokózy u ľudí a zvierat v SR. (online: <https://mpsr.sk/download.php?fileID=7659>)
4. Júza, T., Júzová, A., Gajdošová, T. Kazuistika: Diagnóza až pod mikroskopem – disseminovaná echinokózsa multiloculárneho vzhľedu s protoskolexy. Česk Patol 52, 3: 168–172, 2016.
5. Olivier, C. J., Li, H., Auer, R. N., Dixit, D. Disseminated alveolar echinococcosis in 74-year-old woman presenting with focal seizure. CMAJ 191, 34: E940–E943, 2019.
6. Caire, N. L., Rodriguez Reimundes, E., Weibel Galluzzo, C. et al. Disseminated alveolar echinococcosis resembling metastatic malignancy: a case report. J Med Case Rep 11, 1: 113, 2017.
7. Xu, L., Siyiti, S., Song, X. et al. Recurrent multiple-organ involvement of disseminated alveolar echinococcosis in 3 patients. Medicine (Baltimore) 96, 42: e7632, 2017.
8. Bulakçı, M., Kartal, M. G., Yilmaz, S. et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update. Diagn Interv Radiol 22, 3: 247–256, 2016.
9. Ran, B., Shao, Y. M., Jiang, T. M. et al. Resection of retrohepatic inferior vena cava without reconstruction for hepatic alveolar echinococcosis. Chin Med J 132, 13: 1623–1624, 2019.
10. Du, Q., Zhou, Y., Fan, H. Treatment of hepatic alveolar echinococcosis infringing the inferior vena cava. Rev Soc Bras Med Trop 52: e20180342, 2019.
11. Kolářová, L., Matějů, J., Hozáková, L. et al. Humánní alveolární echinokózsa a pohled výskytu tasemnic Echinococcus multilocularis u zvířat v České republice. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie 66, 4: 163–172, 2017.
12. Aliakbarian, M., Tohidinezhad, F., Eslami, S., Akhavan-Rezayat, K. Liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis: literature review and three new cases. Infect Dis 50, 6: 452–459, 2018.
13. Sklepko, R., Zietkowski, Z., Sklepko, U. et al. Echinococcus multilocularis infection in a patient treated with omalizumab. J Investig Allergol Clin Immunol 23, 3: 199–200, 2013.
14. Ozkok, A., Gul, E., Okumus, G. et al. Disseminated aleveolar echinococcosis mimicking a metastatic malignancy. Intern Med 47, 16: 1495–1497, 2008.
15. Bulakçı, M., Yılmaz, E., Cengel, F. et al. Disseminated alveolar hydatid disease resembling a metastatic malignancy: A diagnostic challenge – A report of two cases. Case Rep Radiol 2014: 638375, 2014.

MUDr. PAVOL MAJDÁK
Interné oddelenie NsP
Nemocničná 2
972 01 Bojnice
e-mail: pavol.majdak@hospital-bojnice.sk

anotace

Ján Breza, Marián Bernadič, Želmíra Mácová

História slovenskej lekárskej spoločnosti



Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) oslavila v roce 2019 půlstoletí své samostatné existence. Navázala na předchozí činnost v rámci Československé lekárskej spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně, součástí ktoré byla až do rozdelení Československé federativní republiky. Spolu s Českou lekárskou spoločnosťou se stala členom významných mezinárodních institucí a partnerských organizací.

U příležitosti 50. výročí vzniku SLS a 70. výročí založení Československé lekárskej spoločnosti J. E. Purkyně vyšla obsáhlá publikace autorov Dr.h.c. prof. MUDr. Jána Brezy, DrSc., MHA, MPH, prof. MUDr. Mariána Bernadiče, CSc., a PhDr. Želmíry Mácové, MPH – *História slovenskej lekárskej spoločnosti*. Autoři (editoři) zpracovali podklady získané z archivu SLS a dále podklady dodané jednotlivými odbornými spoločnosťmi, jejich sekczemi, spolky lekárov a spolky farmaceutů a přidružených členů SLS, jimž jsou věnovány jednotlivé kapitoly. Vytvořili koncept, který představuje život a práci SLS od jejího vzniku po současnost. Poprvé jsou zařazeny do jedné knižní publikace všechny organizační složky SLS.

Publikace je doplněna mnoha ilustračními fotografiemi a přílohami.

Vydala: Slovenská lekárska spoločnosť, občianske združenie, Bratislava, 2019, ISBN: 978-80-89305-54-4, 464 stran
Publikace je volne ke stažení na www.sls.sk

Phlegmasia coerulea dolens – kazuistika

Lucia Kubíková¹, Eva Szabóová¹, Martin Koščo¹, Mária Kubíková²,

Vladimír Sihotský², Nikola Lišuchová¹

¹Klinika angiologie UPJŠ LF a VÚSCH, a.s., Košice

²Klinika cievnej chirurgie UPJŠ LF a VÚSCH, a.s., Košice

Súhrn

Hlboká žilová trombóza (HŽT) je závažné ochorenie, pri ktorom môže byť ohrozená vitalita končatiny. Phlegmasia coerulea dolens predstavuje najzávažnejší stav HŽT s kompletou trombózou hlbkových aj povrchových žíl zasahujúcimi celú končatinu, zastavuje sa žilový odtok, v dôsledku čoho dochádza k prerušeniu tepnového toku a ischémii končatiny. V takom prípade je koža cyanotická, tepnové pulzácie nie sú hmatné, môžu vzniknúť buly na distálnych častiach končatiny, gangréna žilového pôvodu. Práca prezentuje kazuistiku pacientky s rýchlym rozvojom phlegmasia coerulea dolens ľavej dolnej končatiny.

Summary

Phlegmasia coerulea dolens – a case report

Deep vein thrombosis is a serious disease in which limb vitality may be compromised. Phlegmasia coerulea dolens is the most severe stage of deep vein thrombosis with a complete thrombosis of deep and superficial veins, and therefore, the whole limb is affected. Except the swelling and pain, the affected limb is cyanotic and there are no peripheral pulsations due to absent venous and therefore arterial flow and subsequent ischaemia. Also, a venous gangrene may develop. This case report presents a female patient with rapidly developing phlegmasia coerulea dolens.

Úvod

Hlboká žilová trombóza (HŽT) je závažné ochorenie, pri ktorom môže byť ohrozená vitalita končatiny. Niektoré komplikácie HŽT, ako masívna plúcna embolizácia, môžu skončiť fatálne. Phlegmasia coerulea dolens (PCD) predstavuje najzávažnejší stav HŽT s kompletou trombózou hlbkových aj povrchových žíl zasahujúcimi celú končatinu. Zastavuje sa žilový odtok, v dôsledku čoho dochádza k prerušeniu tepnového toku a ischémii končatiny. V takom prípade je koža cyanotická, tepenné pulzácie nie sú hmatné, môžu vzniknúť buly na distálnych častiach končatiny, gangréna žilového pôvodu a pri masívnom opuchu hrozí hypovolemickej šok zo straty cirkulujúceho objemu.

Kazuistika

Predstavujeme kazuistiku 54-ročnej pacientky s vrodeným trombofílnym stavom – heterozygot faktor V Leiden, pre ktorý užívala sulodexid a kyselinu acetylsalicylovú. V roku 2008 už prekonala HŽT ľavej dolnej končatiny (LDK).

Pacientku priviezli na angiologickú ambulanciu vo februári 2019 pre masívny opuch a bolestivosť LDK v trvaní 4,5 hodiny. Iniciálne bola vyšetrená na spádovom urgentnom príjme, kde

Kľúčové slová

- hlboká žilová trombóza
- phlegmasia coerulea dolens
- stenting
- trombektómia

Keywords

- deep vein thrombosis
- phlegmasia coerulea dolens
- stenting
- thrombectomy

realizovali prvé ultrasonografické (USG) vyšetrenie a po telefonickej konzultácii bola transportovaná na naše pracovisko. Pri vyšetrení na ambulancii kliniky angiologie bola LDK pacientky chladná, livídna, prítomný bol masívny opuch (lýtka + 6 cm, členok + 4 cm), nehmatali sme periférne pulzácie a rozvíjal sa senzomotorický deficit (obrázok 1). Práv dolná končatina (PDK) naopak bola teplá, bez edému, s hmatnými pulzáciami v celom rozsahu. Realizovaným USG vyšetrením sme detekovali parciálne trombotické masy vo vena cava inferior (VCI) (obrázok 2) a trombózu hlbkového žilového systému LDK v celom rozsahu, vrátane iliackých žíl a povrchového žilového systému, prechod vena iliaca communis (VIC) – vena iliaca externa (VIE) bol dilatovaný, tok v artériách na LDK bol redukovaný. Vzhľadom na rozvíjajúci sa senzomotorický deficit bola lokálna trombolýza kontraindikovaná, preto sme konzultovali angiochirurga, ktorý pacientku prijal na ich pracovisko. Pacientke bol venózne podaný bolus nefrakciovaného heparínu v dávke 5 000 jednotiek.

Po príjme na angiochirurgickú kliniku a nevyhnutnej predpríprave pre prítomnosť trombov vo VCI sme pacientkeimplantovali dočasný káválny filter nad prítok renálnych vén, lebo nástenný trombus zasahoval po prítok venae renales. Následne bola pacientka urgentne operovaná.

Obr. 1: Stav pri vstupnom vyšetrení – cyanotická, opuchnutá ĽDK



Zdroj obrázku: Klinika angiologie VUSCH, a.s.

Angiochirurgovia realizovali trombektómiu vena femoralis communis (VFC), vena femoralis superficialis (VFS), vena femoralis profunda (VFP), VIE, VIC vľavo. Pre chabý retrográdny tok z VIE doplnili peroperačne digitálnu substrakčnú angiografiu (DSA), ktorá demaskovala stenózu VIC vľavo, preto vykonali peroperačnú angioplastiku VIC vľavo. Realizovali tiež trombektómiu VCI, avšak iba čiastočne, nakoľko nebolo možné extrahovať všetky tromby. Preto bol dočasný kaválny filter ponechaný s plánom jeho výmeny za extrahovateľný filter.

Za kontroly APTT sme aplikovali kontinuálny heparín pri udržiavaní jeho hodnoty v 2- až 3-násobku normy 48 hodín po operácii. Následne bola pacientka prevedená na nízkomolekúlový heparín (LMWH) v terapeutickej dávke.

Nasledujúci deň mala pacientka kontrolnú CT venografiu VCI a iliackých vén, ktorá preukázala migráciu kaválneho filtra do pravej predsiene (obrázok 3a, 3b). Dočasný kaválny filter, ktorý bol naviac trombotizovaný, sme úspešne a bez komplikácií extraholi z pravej predsiene a implantovali sme extrahovateľný kaválny filter do VCI opäť suprarenálne. Kontrolný RTG snímok po výmene filtra vylúčil pneumothorax. V ďalšom priebehu sa stav pacientky zlepšoval, realizovali sme kontrolné USG venózneho sys-

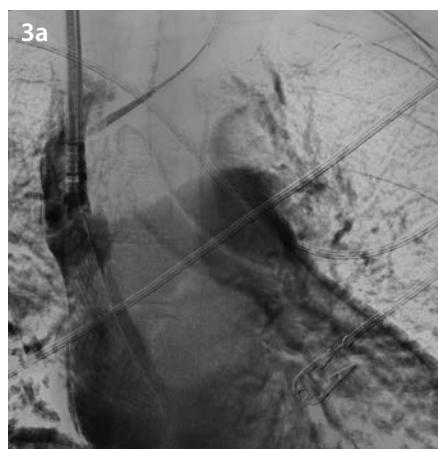
Obr. 2: Trombus vo VCI



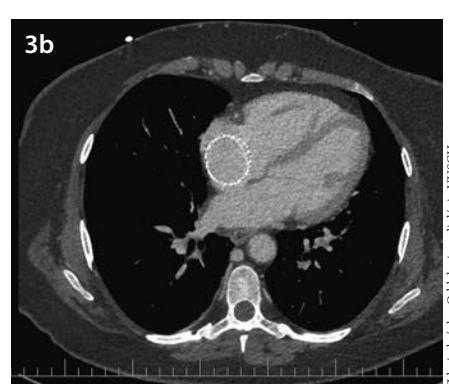
Zdroj obrázku: Klinika angiologie VUSCH, a.s.

tému ĽDK – pretrvávali známky HŽT v iliackom riečisku a VFC vľavo. Na siedmy pooperačný deň sme realizovali kontrolnú CT venografiu VCI, iliackých vén a vén dolných končatín. VIC a VIE boli dilatované, s nástennými trombami vyplňajúcimi lúmen s minimálnym prietokom po obvode VIE, pritomný bol nástenný trombus aj vo VFS vľavo. Pacientka bola preložená na angiologické pracovisko, kde sme digitálnou substrakčnou venografiou potvrdili stenózu VFC a prechodu VFC a VIE vľavo, v jednom sedení sme do VFC s presahom do VIE implantovali stent s balónovou angioplastikou VFC a VIE vľavo (obrázok 4, obrázok 5). Počas hospitalizácie pokračovalo chirurgické ošetrovanie operačnej rany.

Obr. 3a, 3b: Kaválny filter v pravej predsiene

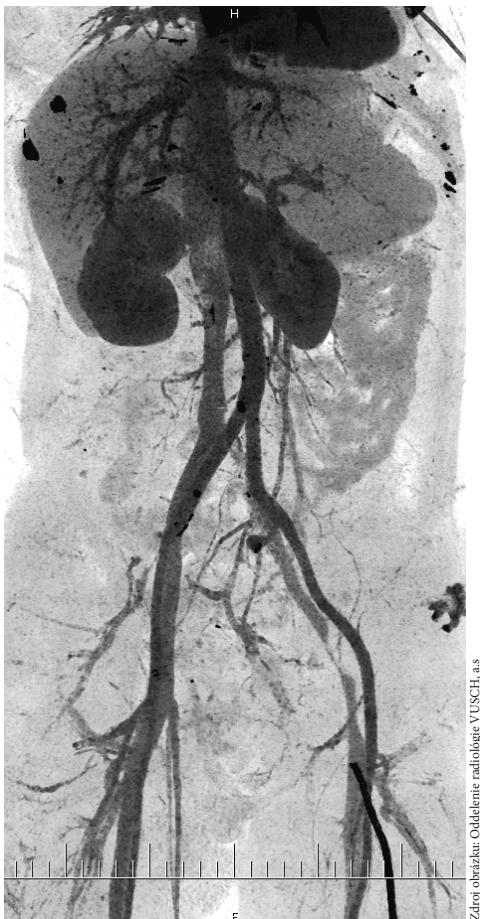


Zdroj obrázku: Klinika angiologie VUSCH, a.s.

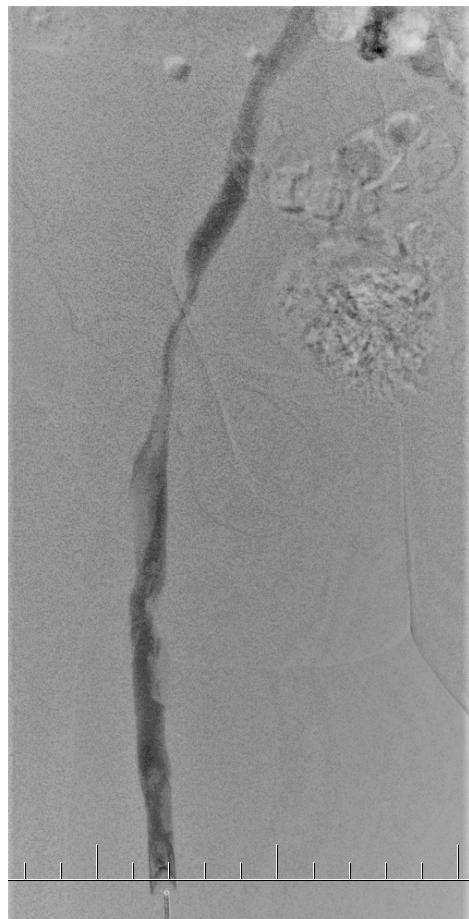


Zdroj obrázku: Oddelenie radiologie VUSCH, a.s.

Obr. 4:
Trombóza VIC, VIE, VFC vľavo



Obr. 5: Stenotická VFC vľavo
a na prechode na VIE vľavo



Obr. 6:
Stent plastika VFC, VIE vľavo



Dva dni po intervencii bola pacientka prepustená domov s odporúčaním antikoagulačnej terapie minimálne šesť mesiacov od vzniku trombózy – ponechaná na nízkomolekulovom heparíne v terapeutickej dávke do extrakcie filtra (ktorý plánovaný v rozpätí troch týždňov od zavedenia filtra), následne plánovaný prechod na orálne antikoagulancium neantagonizujúce vitamín K (NOAK), nakolko išlo o recidivujúcu a proximálnu trombózu. Súčasne bolo počas troch mesiacov od stent plastiky VFC a VIE pacientke odporúčané užívať aj klopidogrel v dávke 75 miligramov denne, ďalej užívanie venotoník, kompresná bandáž LDK, dostatočná hydratácia, ľahká chôdza v bandáži a ošetrovanie operačnej rany.

V prvej polovici marca 2019 bola pacientka plánovanej prijatá na angiologické pracovisko za účelom extrakcie kaválneho filtra. Pred príjomom sme realizovali kontrolné USG, ktorým sme verifikovali neprítomnosť trombov na kaválnom filtro, chronickú neokluzívnu trombózu VCI, parciálnu trombózu VFC, VFS, VPO vľavo. Extrakcia kaválneho filtra prebehla bez komplikácií. O dva dni bola pacientka prepustená do domácej starostlivosti s odporúčaním užívania LMWH v terapeutickej dávke s prechodom na NOAK, pričom antikoagulačná liečba bola doporučená na minimálne pol roka, ako je uvedené vyššie.

Na kontrolnom vyšetrení s odstupom 5 mesiacov pacientka subjektívne udávala celkovo zlepšenie, LDK jej opúchala iba mierne. Obe dolné končatiny boli teplé, s bilaterálne prítomnými varixami a incipientnými hyperpigmentáciami, výraznejšími vľavo, kde pretrvával mierny opuch (+ 1 – 2 cm). V USG obrazu bola trombóza žilového systému LDK takmer úplne rekanalizovaná.

Diskusia

Phlegmasia coerulea dolens (PCD) predstavuje najzávažnejšiu klinickú formu HŽT okrem plúcnej embolie. Pri klinickom vyšetrení registrujeme opuch končatiny, lokalizovanú citlivosť v oblasti hlbkového žilového systému, končatina je cyanotická a bolestivá.^{1,2}

Predpokladá sa, že PCD vzniká náhle, uvádzajúca sa ale, že v 50 % až 60 % PCD je predchádza phlegmasia alba dolens (miernejšie štádium rozsiahlej iliofemorálnej HŽT s bolesťou, opuchom celej končatiny a bledým zafarbením kože). PCD sa vyskytuje pri hyperkoagulačných stavoch, ako sú poruchy zrážanlivosti, malignity či užívanie orálnych antikoncepcív. Mortalita sa pohybuje medzi 20 až 41 % a miera amputácií u prežívších varíruje medzi 12 až 50 %. Podľa Haimovicího

môže PCD v 40 – 60 % progredovať do venóznej gangrény.^{3,4} Obvykle býva unilaterálne postihnutá LDK v dôsledku anatomického priebehu ľavej VIC.³

V diagnostike sa okrem klinického vyšetrenia a stanovenia D-diméru (ktorý je však nešpecifické) uplatňuje najmä ultrazvukové vyšetrenie s komprimáciou žil, CT flebografia, MR flebografia (vzácnejšie, skôr u tehotných žien a u pacientov s predpokladanou kaválnou a iliackou trombózou) a katérová flebografia, ktorá sa realizuje pri indikácii endovaskulárneho výkonu.

Liečba PCD závisí od stavu pacienta, dostupnosti a okolností. Cieľom liečby HŽT (a tým pádom aj u PCD) je odstránenie trombu, tým zlepšenie žilovej priechodnosti, chlopňovej funkčnosti a zníženie rizika recidívy a posttrombotického syndrómu.¹

Kým American College of Chest Physicians (ACCP) v 9. a 10. edícii (rok 2016) odporúča aj pri akútnej proximálnej HŽT antikoagulačnú liečbu, bez trombolytickej liečby, pri bezprostrednom ohrození končatiny a dostupnosti endovaskulárnej liečby u selektovaných pacientov sa vyjadrujú v jej prospech.⁵ Samotná antikoagulačná liečba totiž trombus neodstráni, kedže jej cieľom je zabrániť jeho progresii a formovaniu nového trombu.⁶ Endovaskulárna liečba je teda indikovaná v prípade akútnej iliofemorálnej trombózy (do 14 dní od jej vzniku) pri nízkom riziku krváčavých komplikácií a vysokom riziku posttrombotického syndrómu, ak do 5 dní nereaguje na liečbu heparínom alebo sa zvýrazňujú klinické symptómy.^{1,5} Pri nutnosti intervencie, ale kontraindikácií endovaskulárnej liečby (tehotenstvo, aktívne onkologické ochorenie, riziko krvácania) je možnosťou liečby chirurgická trombektómia s prípadnou artériovenózou fistulou.^{1,6} Užívanie antikoagulancií po intervencii sa odporúča v rovnakej dĺžke ako pri samostatnej medikamentóznej liečbe.

Možnosti intervencii zahrňujú katétron riadenú intratrombotickú trombolýzu (LKT), perkutánu mechanickú trombektómiu, perkutánu transluminálnu angioplastiku s implantáciou stentu, farmakomechanickú katétron usmernenú trombolýzu a chirurgickú trombektómiu.⁶

Pri LKT sa priamo rozprúšta trombus pomocou kontinuálnej infúzie trombolyтика katétron umiesteným pod trombus alebo v trombe, ale s relatíve vysokým rizikom komplikácií (najmä hemorágických), ktoré je priamo úmerné dĺžke trvania trombolýzy a množstvu podaného trombolyтика. Nevýhodou je aj dĺžka trvania LKT – v priemere až 48 hodín. Rýchlejšou metódou s nižším rizikom hemorágie je tzv. perkutánná mechanická trombektómia, vykonávaná pomocou rôznych zariadení určených na priame odstraňovanie trombu z cirkulácie na princípe trombosukcie (kedy sa katétron odsáva fragment trombu) či aspirácie (extrakcia trombu po prisatí sa na koniec katétra), pričom existujú aj zariadenia, ktoré fragmentujú, macerujú a aj exportujú trombus z cievneho systému.^{7,8} Účinný spôsob je tak kombinácia farmakologickej trombolýzy a trombektómie. Pôvodne sa trombektómia používala ako doplnok k LKT.⁹

Farmakomechanická trombolýza alebo trombektómia (PMT) umožňuje súčasne alebo simultánne aplikovať trombolytikum v spojení s mechanickým narúšaním a súčasnou extrakciou trombu.

V indikovaných prípadoch je možné pri liečbe venózneho tromboembolizmu použiť kaválny filter. Dostupné sú dočasné alebo permanentné filtre. Indikované sú v prípade absolútnej kontraindikácie koagulačnej liečby, jej komplikácií vedúcej k ukončeniu antikoagulácie a jej zlyhania.¹⁰ U našej pacientky bola zvolená v prvom rade chirurgická trombektómia pre už vznikajúci senzomotorický deficit s predoperačnou implantáciou kaválneho filtra. Dočasný kaválny filter bol pre riziko plúcnej embólie pre pretrvávajúce tromby vo VCI vymenený za extrahovateľný filter s plánovanou extrakciou do mesiaca od zavedenia. Po trombektómii pre demaskovanie stenózy vo VFC a VIE sme do týchto vén ešte implantovali stent.

Záver

Phlegmasia coerulea dolens je zriedkavá, avšak závažná forma hlbkovej žilovej trombózy, pri ktorej je ohrozená vitalita končatiny. Pre úspešnú liečbu phlegmasia coerulea dolens je nutná rýchla diagnostika s okamžitým invazívnym zákrokom na špecializovaných pracoviskách a úzka spolupráca angiológa s cievnym chirurgom.

Literatúra

- Štvrtinová, V., Gašpar, L., Čelovská, D. Hlbková žilová trombóza – klinická patofyziológia a princípy liečby. In: Štvrtinová, E. et al. Venózny tromboembolizmus. Bratislava: SAP, 2018. (s. 143–158)
- Sarwar, S., Narra, S., Munir, A. Phlegmasia Cerulea Dolens. Tex Heart Inst J 36, 1: 76–77, 2009.
- Hasegawa, S., Aoyama, T., Kakinoki, R. et al. Bilateral phlegmasia dolens associated with Trouseau's syndrome: a case report. Arch Phys Med Rehabil 89, 6: 1187–1190, 2008.
- Haimovici, H. Gangrene of the extremities of venous origin; review of the literature with case reports. Circulation 1, 2: 225–240, 1950.
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. CHEST 149, 2: 315–352, 2016.
- EL Said, A. S., AlQattan, A. S., Elashaal, E. et al. The ugly face of deep vein thrombosis: Phlegmasia Cerulea Dolens – case report. Int J Surg Case Rep 59: 107–110, 2019.
- Klepanec, A., Vulev, I., Balász, T. Pokroky v endovaskulárnej liečbe žilovej trombózy. Vask Med 2, 1: 33–36, 2010.
- Chinsakchai, K., Ten Duis, K., Moll, F. L., de Borst, G. J. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. Vasc Endovascular Surg 45, 1: 5–14, 2011.
- Vedantham, S., Vesely, T. M., Parti, N. et al. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy. J Vasc Interv Radiol 13, 10: 1001–1008, 2002.
- DeYoung, E., Minocha, J. Inferior vena cava filters: guidelines, best practice, and expanding indications. Semin Intervent Radiol 33, 2: 65–70, 2016.

MUDR. LUCIA KUBÍKOVÁ
Klinika angiologie LF UPJŠ a VÚSCH a. s.
Ondavská 8
040 01 Košice
e-mail: lkubikova@vusch.sk

Warfarin jako příčina ischemie dolních končetin

Klára Prudhommeová, Radek Tupý

1. interní klinika, FN Plzeň

Souhrn

Kazuistika představuje pacienta chronicky léčeného warfarinem z indikace prevence kardioembolizační příhody při permanentní fibrilaci síní, u kterého byla diagnostikována pokročilá ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) při absenci obvyklých rizikových faktorů. Příčinou těžké mediocalcinózy u tohoto pacienta je zřejmě dlouhodobá warfarinizace. Pozezření na tuto souvislost vedlo ke změně antikoagulační léčby. V prospективní studii s apixabanem byla popsána nižší progrese koronárních kalcifikací při léčbě apixabanem oproti warfarinu.¹

Summary

Warfarin as a cause of lower limb ischaemia

The case report presents a patient who received a long-term warfarin treatment as a prevention of cardioembolic events due to a permanent atrial fibrillation. The patient was diagnosed with an advanced lower limb ischaemia (LLI) without a presence of usual risk factors. A long-term warfarin treatment was a probable cause of a severe mediocalcinosis in this patient. This suspected connection led to the change of anticoagulant therapy. In a prospective study with apixaban a reduced progression of coronary calcifications during a treatment with apixaban versus a treatment with warfarin was reported.¹

Úvod

Kalcifylaxe u uremických pacientů byla popsána již v 19. století. Jedná se o důsledek kalcifikace medie středních a malých tepen zejména v kůži a podkoží, která vede k jejich uzávěru a ischemickým nekrózám tkáně. Jde o obtížně ovlivnitelný stav s vysokou mortalitou většinou v důsledku sepse. Kromě porušeného kalcium-fosfátového metabolismu svoji roli sehrává i chronický zánět, hyperkoagulační stav a další.

Spojitost mezi warfarinem a kalcifikací tepenné medie byla pozorována mnohem později. Její hodnocení je obtížné, protože téměř všichni zasažení pacienti trpí zároveň aterosklerózou a běžně užívaná zobrazovací vyšetření (RTG a CT) spolehlivě neodliší kalcifikované aterosklerotické pláty od kalcifikací medie. Z toho důvodu se na tuto možnou komplikaci warfarinizace málokdy pomyslí. Cílené studie se zaměřovaly na mamární tepny, protože se v nich ateroskleróza neuplatňuje a kalcifikace jsou dobře hodnotitelné mamografem. Z nich vyplývá, že warfarin je nezávislým rizikovým faktorem cévních kalcifikací.^{1,3,5}

Warfarin inhibuje vitamin K dependentní enzymy, jako jsou matrix G1a protein (MGP) nebo growth arrest-specific gene 6 protein (Gas-6).² MGP je produkovaný buňkami hladké svaloviny tepenné medie. Jeho úkolem je vyvazovat kalcium fosfát, a tím bránit jeho ukládání a kalcifikaci tkáně.⁴ Tímto mechanismem je warfarin zodpovědný za kalcifylaxi u pacientů s poruchou

kalcium-fosfátového metabolismu nejčastěji spojenou s chronickým renálním selháním. U pacientů s normální funkcí ledvin jde o velmi vzácný, ale možný nežádoucí efekt warfarinu.

Kazuistika

71letý muž byl odesán praktickým lékařem k diabetologickému vyšetření pro netypické bolesti nohou s maximem na ploskách. I přes absenci příznaků diabetu se zřejmě obával diabetické polyneuropatie. Pacient popisoval bolesti plosek při došlapu, v klidu potíže neměl. Negoval typické klaudikační bolesti, ale přiznával malou fyzickou aktivitu. Při prvním klinickém vyšetření byly nohy zjevně ischemické s typickými známkami, jako je ztráta ochlupení, nehmátné periferní pulsace, chlad a bledost, horší nález byl vlevo. Na levé plosce byly drobné náslapky s povrchovými suchými defekty a tinea pedis (obr. 1–3).

Nápadný klinický nález byl v rozporu s anamnézou, ve které kromě věku chyběly obvyklé rizikové faktory ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Pacient netrpí nadváhou, je celoživotní nekuřák (nekouří ani pasivně), nemá arteriální hypertenzi (resp. užívá antihypertenziva z indikace srdečního selhání a urologické indikace), lipidogram byl v normě a diabetes mellitus byl záhy vyloučen. Z anamnézy měl vedenou chronickou pankreatitidu bez léčby, nefrolitiázu po opakovaných intervencích včetně otevřené operace v roce 1986 (konkrement

Klíčová slova

- antikoagulační léčba
- mediocalcinóza
- warfarin
- přímá perorální antikoagulancia – DOAC
- ischemická choroba dolních končetin

Keywords

- anticoagulation treatment
- mediocalcinosis
- warfarin
- direct oral anticoagulants – DOAC
- lower limb ischaemia

Obr. 1: Ischemický vzhled DK



Zdroj obrázku: MUDr. Jan Kašparčík

10 % apatit, 90 % oxalát), je po resekci kliček tenkého střeva pro srůsty a trpí chronickým srdečním selháním následkem lymské myokarditidy. Při první návštěvě bylo provedeno pečlivé podiatrické a laboratorní vyšetření (tab. 1) a byla naplánována CT angiografie břišní aorty a tepen dolních končetin. Při suspektním klinickém nálezu byla do medikace přidána ASA (Godasal 100 mg/den), inhibitor protonové pumpy a navýšena dávka statinu (atorvastatin 40 mg/den).

Souhrn anamnestických údajů

Permanentní fibrilace síní, warfarinizace od roku 2013, st.p. elektrické kardioverzi v listopadu 2013.

Susp. lymská myokarditida v roce 2013, provozáhyt fibrilace síní s rychlou komorovou odpověď a kardiální dekompenzaci, FiS ukončená EKV, lehce snížená systolická funkce LK při diáfuzní hypokinezi, susp. posttachykardická, SKG s normálním nálezem.

Hyperplázie prostaty.

Chronická pankreatita od roku 1986, na CT v roce 2020 normální nález na pankreatu.

Smíšená hyperlipidemie léčená.

Nefrolitiáza – st.p. levostranné pyelotomii pro litiazu v roce 1986, LERV vlevo v roce 2005 – konkrement 10 % apatit, 90 % oxalát).

Resekce 6,5 cm tenkých kliček s rozrušením srůstů pro ileus v roce 2015, biopicky normální tkáně s Meckelovým divertiklem. Operace tříselné kýly vlevo v minulosti.

Tab. 1: Výsledky klinického vyšetření

	pravá dolní končetina	levá dolní končetina
filamenta	3	3
bioteziometr (V)	48	50
teplota kůže (°C)	23,2	27,2
kotníkové tlaky (mmHg)	220	210
palcové tlaky (mmHg)	18	12

Obr. 2: Tinea pedis a povrchový defekt pod MTP kloubu LDK



Zdroj obrázku: MUDr. Jan Kašparčík

Obr. 3: Defekt 3. prstu LDK



Zdroj obrázku: MUDr. Jan Kašparčík

MECKEL JOHANN FIEDRICH (1781–1833) – německý anatom. Narodil se v německém Halle, doktorát získal na místní univerzitě v roce 1802, dále pokračoval ve svém studiu ve Würzburgu, Vídni a Paříži. V roce 1808 se stal profesorem anatomie, chirurgie a porodnictví na univerzitě v rodném Halle. V letech 1826–1833 zastával post editora *Archiv für Anatomie und Physiologie*. Byl průkopníkem na poli studia teratologie. Se svým francouzským kolegou sestavil Meckel-Serresův zákon, dalším eponymickým pojmenováním vztahujícím se k jeho jménu je Meckelovo divertikulum, Meckelova chrupavka, Meckelův syndrom a protein mecklin. (zdroj informací: archiv redakce)

Užívaná medikace

Doxazosin (Cardura) 4 mg 0-0-1 (urologická indikace), metoprolol (Betaloc ZOK) 50 mg 1-0-0, ramipril (Tritace) 5 mg ½-0-0, allopurinol (Apo-Allopurinol) 100 mg 1-0-0, atorvastatin (Atoris) 20 mg 0-0-1, warfarin od roku 2013.

Výsledky laboratorních vyšetření

KO v normě.

Biochemie: kreatinin 74 µmol/l, urea 5,4 mmol/l, kyselina močová 369 µmol/l, Ca 2,38 mmol/l, P 0,99 mmol/l, Ca x P 2,4, Mg 0,85 mmol/l, celková bílkovina 73,2 g/l, albumin 43,8 g/l, glykemie 4,6 mmol/l, HbA_{1c} 42 mmol/mol, vitamin B₁₂ 606 ng/l. Lipidogram: cholesterol 4,32 mmol/l, TG 1,34 mmol/l, HDL-cholesterol 1,93 mmol/l, LDL-cholesterol 1,78 mmol/l, non-HDL-cholesterol 2,4 mmol/l.

ELFO séra bez patologie. Moč CH + S bez patologie. Hormony: TSH 1,06 mU/l, PTH 52 ng/l. Screening autoprotilátek negativní (ANA, anti-dsDNA, ENA, ANCA, RF).

O týden později podstoupil CT vyšetření s tristním nálezem oboustranně rozpadlého běrcového řečiště s četnými stenozami, od kotníků distálně náplň nebyla téměř patrná, pánevní a stehenní tepny byly bez stenóz (obr. 4-5). Nález byl vyhodnocen jako chirurgicky i intervenčně neřešitelný. Jak bylo výše řečeno, pacient neměl rizikové faktory, které bychom očekávali u takto pokročilého stavu. Jako nejpravděpodobnější se jeví příčinná souvislost s letitým užíváním warfarinu. Ten byl vysazen a léčba byla změněna na apixaban, ASA ukončeno. Následně absolvoval vazodilatační infuzní terapii alprostadilem (Prostavasin) s velmi dobrým bezprostředním efektem a ambulantně mu byl ordinován cilostazol. Na dlouhodobý přínos této léčby musíme ještě vyčkat. Při nedostatečném efektu bychom zvažovali bederní sympatektomii, která by mohla mít i vzhledem k dobré reakci na vazodilatanci pozitivní efekt.

Diskuse

Náš pacient měl normální hladiny vápníku i fosforu (ionizované kalcium nebylo stanoveno, ale při normální hodnotě albuminu předpokládáme taktéž normální hladiny). Nezdá se tedy, že bychom měli pomyslet na společnou příčinu cévních kalcifikací a nefrolitiázy či chronické pankreatitidy.

Byla zvažována amyloidóza jako společná příčina ICHDK a neuropatie. Dosavadní laboratorní výsledky a absence jiných orgánových dysfunkcí tomu ale zatím nenasvědčují. Neuropatie je vyjádřená pouze na dolních končetinách a může být spojena s ischemií samotnou. Souvislost by mohlo mít kardiální postřízení, nicméně od manifestace srdečního selhání nemocný nemá progredující klinické obtíže (echokardiograficky nebyl v posledních letech sledován). Přesto pacienta čeká neurologické a kardiologické dovyšetření.

Předpokládáme přímou souvislost s užíváním warfarinu. Důvody zvýšené citlivosti některých osob k tomuto nežádoucímu účinku neznáme a stejně tak neznáme ani léčbu warfarinem indukované kalcifikace cév. Podstatné je, že dnes máme

Obr. 4: CT rekonstrukce arteriálního řečiště DK – pohled zepředu. Zachované velké tepny od aorty do podkolení bez významných aterosklerotických změn



Obr. 5: CT rekonstrukce arteriálního řečiště DK – pohled ze zadu. Rozpad běrového řečiště bilaterálně, ATP dx. je zachovaná ke kotníku, od kotníků distálně není náplň patrná



Zdroj obrázků: MUDr. Raděk Tůma

možnost výběru mezi perorálními antikoagulantii a již se objevují první studie, ze kterých vyplývá, že DOACs tendenci k cévním kalcifikacím nezvyšují. Díky tomu můžeme u pacientů s podezřením na mediokalcinózu v důsledku warfarinizace nabídnout výhodnější léčbu, aniž bychom je o antikoagulaci připravili.

Závěr

Warfarin inhibuje vitamin K dependentní protektivní enzymy zabraňující kalcifikaci medie cévní stěny. Dlouhodobá léčba warfarinem může vést k mediokalcinóze tepen sama o sobě i při absenci chronického renálního selhání či jiné příčiny poruchy kalcium-fosfátového metabolismu. Jde o vzácný a pravděpodobně i poddiagnostikovaný nežádoucí efekt dlouhodobé

warfarinizace, protože se obvykle překrývá s těžko odlišitelnou aterosklerózou, která vzniká na warfarinu nezávisle. U pacientů, u nichž je evidentní rozpor mezi jejich relativně malou rizikovostí a pokročilým cévním nálezem, navíc typickým pro mediokalcinózu, je dobré na tuto možnost pomyslet, protože u nich máme dnes možnost změny antikoagulační léčby na DOAC, resp. apixaban.⁴

Literatura

1. Win, T. T., Nakanishi, R., Osawa, K. et al. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *Am Heart J* 2019, 212: 129–133, 2019.
2. Danziger, J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 5: 1504–1510, 2008.
3. Tantisattamo, E., Han, K. H., O'Neill, W. C. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35, 1: 237–242, 2015.
4. Poterucha, T. J., Goldhaber, S. Z. Warfarin and vascular calcification. *Am J Med* 129, 6: 635, 2016.
5. Andrews, J., Psaltis, P. J., Bayturan, O. et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: Insights from serial intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 9: 1315–1323, 2018.

MUDR. ING. KLÁRA PRUDHOMMEOVÁ

1. interní klinika, FN Plzeň
alej Svobody 923/80
323 00 Plzeň

Jsou vertebrogenní obtíže opravdu vždy vertebrogenní?

Jaroslav Brotánek

Interní klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice Praha

Souhrn

Neobvyklý název článku uvádí kazuistiku, která popisuje případ pacientky s ischemickou chorobou dolních končetin, která nebyla zpočátku rozpoznána a byla maskována jiným přidruženým onemocněním. Dále poukazuje na pozitiva léčby sulodexidem a jeho vliv na klinické obtíže pacientky, u které již nebyla možnost další revaskularizační léčby.

Summary

Are vertebrogenic complaints always vertebrogenic?

The unusual name of the paper presents the case report of a patient with lower limb ischaemia. Her disease was initially misdiagnosed and concealed by another concomitant disease. The paper also points out the benefits of sulodexide therapy and its impact on clinical signs and symptoms in our patient who wasn't eligible for further revascularization therapy.

Klíčová slova

- vertebrogenic potíže
- ischemická choroba dolních končetin
- revaskularizace
- sulodexid

Keywords

- vertebrogenic complaints
- lower limb ischaemia
- revascularization
- sulodexide

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) v populaci patří mezi častá onemocnění. Její prevalence se pohybuje okolo 5 % u mužů starších 75 let. U žen se onemocnění projevuje později, vyjma pacientek s diabetes mellitus.¹ Onemocnění je velmi rizikové, protože je často provázeno zvýšeným výskytem ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a kardiovaskulárního úmrtí. U klaudikantů je v průběhu pěti let trvání onemocnění riziko úmrtí z kardiovaskulárních přičin až 75 %, přičemž ke zhoršení klaudikací dochází zhruba u 10–20 % pacientů.² K nutnosti amputace dospěje méně než 10 % pacientů.¹

Kazuistika

Rád bych se s vámi podělil o klinický případ, který zpočátku vypadal na první pohled velmi banálně, ale měl poněkud nečekaný a zajímavý průběh.

Do kardiologické ambulance byla odeslána 74letá pacientka, která měla v ordinaci praktického lékaře opakováně naměřen vysší krevní tlak. Nedařilo se u ní dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku při terapii fixní kombinací losartanu a hydrochlorothiazidu 50/12,5 mg jedenkrát denně. Nepomohlo, ani když byla léčba posilena o losartan 50 mg večer. Při rozboru anamnézy jsem zjistil, že pacientka je sledována na diabetologii pro diabetes mellitus 2. typu, na který užívá metformin 1 000 mg večer. Diabetolog jí rovněž nasadil atorvastatin 10 mg denně

kvůli vysší hladině cholesterolu. Pacientka kouřila asi 10–15 cigaret denně. Tento zlozvyk začal už v 18 letech a byl zjevně hluboce zakořeněn, neboť, jak sama podotýkala, ukončení kouření by nepochyběně zhoršilo její zdravotní stav, protože, a to cituji doslova: „...tělo je již na kouření zvyklé...“. Navíc se obávala, že by pak ještě přibývala na hmotnosti, což by jí vadilo ještě více. I přes „pozitivní vliv kouření na redukci hmotnosti“ to ale s její tělesnou hmotností zase tak slavné nebylo. Vypočtený BMI byl 32 kg/m², což odpovídalo obezitě. V osobní anamnéze byl ještě údaj o cholezystektomii a appendektomii, jinak již dále s ničím nestonala. Rodinná anamnéza pacientky byla rovněž bezvýznamná. Z provedených laboratorních výsledků vyplývalo, že i přes podávaný statin pacientka nedosahuje cílových hodnot lipidogramu – LDL-cholesterol byl 3,5 mmol/l a triglyceridy 1,8 mmol/l. Kreatinkináza (CK) byla lehce nadhraniční – 3,85 µkat/l. Glykemie byla 7,2 mmol/l a glykovaný hemoglobin 47 mmol/mol.

Při fyzikálním vyšetření, kromě již zmíněné obezity a zvýšeného krevního tlaku, který byl při prvním měření 150/95 mmHg, byl ostatní somatický nález v normě. Pouze na dolních končetinách byly hůře hmatné pulzace v distálních partiích a velmi četné hemosiderinové pigmentace na běrcích. Pacientka připouštěla, že kožní změny na běrcích se jí objevily již asi od 50 let věku a postupně se horsily, nikdy ale neměla jiné potíže, jako třeba běrcový vřed.

Vzhledem k výššímu krevnímu tlaku jsem pacientce změnil léčbu na fixní kombinaci perindoprilu s indapamidem v dávce

10/2,5 mg 1× denně a přidal jsem amlodipin 10 mg denně. Vzhledem k nedostatečně léčené hypercholesterolemii jsem zvýšil dávku atorvastatinu na 20 mg denně.

Při další kontrole měla pacientka krevní tlak 130/80 mmHg, tepová frekvence byla 74 pulzů za minutu. LDL-cholesterol poklesl na 2,1 mmol/l a triglyceridy na hodnotu 1,4 mmol/l, bez významnějšího zvýšení kreatinkinázy. Rozhodl jsem se ještě posílit léčbu atorvastatinem na 40 mg denně. Pacientka se mimochodem zmínila, že v posledních měsících má poměrně výrazné bolesti v levé dolní končetině, které jsou hlavně v lýtce, ale objevují se i v bederní oblasti a vystřelují občas i po zadní straně stehna od páteře. Byla již podrobně vyšetřena na neurologii s podezřením na kořenové dráždění v segmentu L5–S1. Na provedeném RTG snímku bederní páteře byly prokázány významné degenerativní změny, které diagnózu podporovaly. Užívala nesteroidní antirevmatika i různé kombinace analgetik s nepřesvědčivým úspěchem. Rovněž absolvovala sérii rehabilitací, které přinesly jen částečnou úlevu. Nyní ještě čekala na vyšetření bederní páteře magnetickou rezonancí. Když mi líčila svoje potíže, byl jsem vcelku rád, že má stále tak dobrý krevní tlak. Při bolestech vertebrogenního původu často dochází k akceleraci jeho hodnot. Dobré bylo také to, že při užívání nesteroidních antirevmatik se klinicky manifestně nezdál být snížený efekt ACE inhibitory. Vzhledem k tomu, že měla i oslabené pulsace na dolních končetinách, jsem se zajímal o to, kdy hlavně se bolesti objevují. Odpověděla, že bolest střílející od beder jí hodně limituje v pohybu, ale zároveň, třeba při chůzi, se jí objeví trochu jiná, tupá bolest v lýtce, která v klidu ustoupí. Začal jsem mít nepříjemný pocit, že by se u pacientky mohly dohromady kombinovat dvě různé diagnózy. Proto jsem jí nechal provést dopplerovské vyšetření tepen dolních končetin. Při další kontrole mi pacientka donesla jak cévní vyšetření, tak i výsledek z magnetické rezonance bederní páteře. Magnetická rezonance popsala, krom dalších degenerativních změn, jen nevýznamnou protruzi disku L5–S1. Pacientce bylo neurologem doporučeno pokračovat v rehabilitaci a cvičení, případně při neúspěchu by neurolog zvažoval provedení periradikulární terapie, tedy obstřík míšního kořene pod CT navigací. Cévní vyšetření však popsalo významné snížení kotníkových tlaků na levé dolní končetině. S tímto závěrem jsem ihned pacientce objednal CT angiografii tepen dolních končetin. Ta prokázala na pravé končetině četné, ale nevýznamné stenózy, kdežto vlevo potvrdila významnou stenózu arteria femoralis superficialis (AFS) a arteria poplitea (AP), dále navíc mnohočetné stenotické postižení běrcových tepen. Cévně chirurgické konzilium doporučilo pacientce provedení perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) stenóz AFS a AP. Po zákroku se pacientka cítila výrazně lépe, bolesti v lýtce ustoupily. Vertebrogenní bolest nyní zůstala lokalizována pouze v bederní oblasti a byla snesitelná. Ukazovalo se, že hlavní podíl na bolestech měla cévní složka...

Při dalších kontrolách vypadalo vše uspokojivě. Pacientka měla kompenzovaný krevní tlak, lipidogram byl v cílových hodnotách i diabetes mellitus byl dobře kompenzovaný. Zůstalo nám stále jedno ale..., a tím byl kurácký zlozvyk. Důsledky na sebe nenechaly dlouho čekat. Pacientce se opět ob-

jevily klaudikační bolesti, nyní v obou lýtkách. Zpočátku byly asi po 150 m, ale klaudikační interval se začínal progresivně zkracovat. Kontrolní CT angiografie prokázala významnou stenózu arteria poplitea (AP) vpravo a významnou stenózu na arteria tibialis posterior (ATP) vpravo, které byly vhodné k provedení PTA. Vlevo bylo ale významné difúzní postižení běrcových tepen, které již bylo indikováno ke konzervativní terapii. Po provedené intervenci na pravé noze klaudikace výrazně ustoupily. Vlevo ale pacientku dále sužovaly. Proto jsem jí nasadil sulodexid (Vessel Due F) v dávce 2-0-2 spolu s již dříve podávanou kyselinou acetylsalicylovou. Po několika týdnech léčby se pacientce prodloužil klaudikační interval, cítila se výrazněji lépe. Po všech prodělaných zdravotních komplikacích začala docházet do ambulance pro odvykání kouření. Byl u ní nadále dobře kompenzovaný krevní tlak a LDL-cholesterol při léčbě vyšší dávkou statinu poklesl na hodnotu 1,3 mmol/l, takže byl v cílové hodnotě. I diabetes mellitus byl velmi dobře kompenzován.

Diskuse

Předložená kazuistika ukazuje pacientku s manifestním aterosklerotickým postižením tepen dolních končetin na podkladě vícečetných rizikových faktorů. Poukazuje i na to, jak v počáteční fázi může být cévní etiologie maskovaná pod obrazem vertebrogenních obtíží, které jsou v populaci velmi časté. Zároveň se jednalo o nemocnou, která byla „velmi neukázněná“, protože i přes manifestaci ischemické choroby dolních končetin se nedokázala zpočátku vzdát kouření. Teprve až při progresi onemocnění se rozhodla svůj zlozvyk ukončit.

Kazuistika rovněž poukazuje na pozitivní vliv sulodexidu na klaudikaci v případě, kdy není možné potíže ovlivnit další revaskularizační léčbou.

Sulodexid se chemicky řadí mezi sulfonované glykosaminy. Skládá se ze dvou hlavních složek, ze středně molekulárního heparinu (80 %) a dermatan sulfátu (20 %).³ Kombinace těchto dvou látek mu dává unikátní terapeutické vlastnosti. Dá se říci, že sulodexid má pleiotropní efekt. Jedním z jeho projevů je ovlivnění hemocoagulace, kdy každá z jeho složek zasahuje na jiné etáže koagulačního systému. Heparin ovlivňuje antitrombin (AT) a dermatan sulfát heparinový kofaktor II. Ve výsledku dochází k inhibici aktivovaného faktoru X (faktor Xa) a trombinu. Nelze pominout i profibrinolytické vlastnosti sulodexidu. Vede k uvolnění tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a ke snížení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI).⁴ Sulodexid má i metabolické účinky – aktivuje lipoproteinovou lipázu, což vede k lipolytickým účinkům. Tento efekt spolu s hypofibrinogenemickým působením vede ke snížení viskozity krve.³ Nesmírně důležitým účinkem sulodexidu je protektivní vliv na endotel cestou ochrany a repařace endoteliální glykokalyx. Glykokalyx sestává z tenké vrstvy glykosaminoglykanů naléhajících k buněčné membráně endotelu. Jeho úkolem je ochrana endotelu před aterogenními, zánětlivými a trombogenními vlivy.⁵ Sulodexid při své degradaci poskytuje prekurzory k „opravě“ postižených částí glykokalyx.⁶

Jak vyplývá z výše uvedených údajů, sulodexid je vhodný k léčbě širokého spektra tepenných, žilních a mikrocirkulačních poruch.

Pozitivní vliv sulodexidu na ICHDK prokázalo více studií. Část z nich byla podrobena metaanalýze, kterou provedl Gaddi se spolupracovníky. Jeho práce jednoznačně prokázala, že u pacientů s ICHDK sulodexid oproti placebo signifikantně prodloužil kladučkační interval.⁷ Jednou z nejznámějších studií se sulodexidem u nemocných s ICHDK byla multicentrická studie italských autorů. I zde bylo prokázáno více než dvojnásobné prodloužení kladučkačního intervalu v léčené větvi oproti placebo (25,9 % vs. 6,3 %).⁸ Studie přinesla ještě jeden zajímavý poznatek. Ve skupině pacientů léčených sulodexidem byl více než dvakrát nižší výskyt významných kardiovaskulárních příhod.

Podávání sulodexidu bylo testováno i v sekundární prevenci recidivy hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie (DVT/PE). Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, placebem kontrolovanou studii SURVET. Pacientům s tromboembolickou příhodou po ukončení standardní antikoagulační léčby byl podáván sulodexid po dobu dvou let, ve druhé větvi pacienti dostávali placebo. Výsledky studie prokázaly, že sulodexid snížil riziko rekurence DVT/PE o 55 %. Dalším důležitým faktorem, který ze studie vyplynul, je skutečnost, že podávání sulodexidu nevedlo ke zvýšení rizika krvácivých příhod.⁹

Závěr

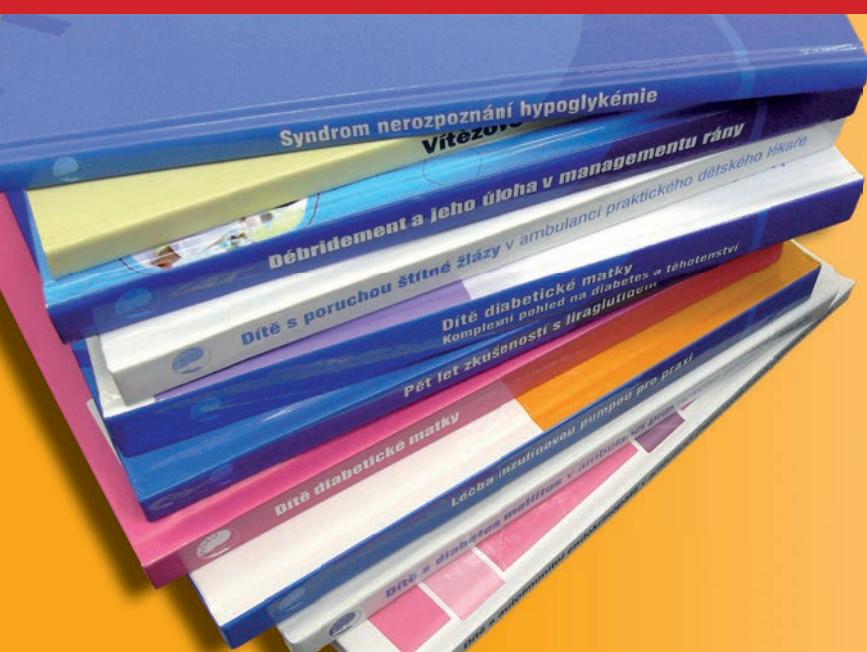
V případě preparátu Vessel Due F máme před sebou lék, který nám poskytuje rozsáhlé léčebné možnosti u širokého spektra klinických indikací. Na druhé straně se jedná o preparát s výborným bezpečnostním profilem a minimem nežádoucích účinků.

Literatura

1. Roztočil, K. et al. Angiologie. Praha: Triton, 2014.
2. Češka, R. et al. Interna. Praha: Triton, 2015.
3. Strojil, J. Sulodexid. Remedie 16, 4: 376–381, 2006.
4. Himerová, J. Ovlivnění koagulačního systému v dlouhodobé prevenci tromboembolické nemoci – úloha sulodexidu. Kazuistiky v angiologii 3, 2: 8–13, 2016.
5. Roztočil, K. Sulodexid u angiologických pacientů. Kardiol Rev Int Med 16, 4: 336–339, 2014.
6. Masola, V., Zaza, G., Onisto, M. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol 33, 3: 243–254, 2014.
7. Gaddi, A., Galetti, C., Illuminati, B. et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. J Int Med Res 24, 5: 389–406, 1996.
8. Coccheri, S., Scondotto, G., Agnelli, G. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of the randomized, double-blind multicentre, placebo-controlled study. Eur Heart J 23, 13: 1057–1065, 2002.
9. Andreozzi, G. M., Bignamini, A. A., Davi, G. et al. Sulodexide for the Prevention of the Recurrent Venous Thromboembolism: The sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) Study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 132, 20: 1891–1897, 2015.
10. Coccheri, S., Scondotto, G., Agnelli, G. et al.; Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. Thromb Haemost 87, 6: 947–952, 2002.

MUDr. JAROSLAV BROTAÑEK
Interní klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: jaroslav.brotanek@ftn.cz

Celá nabídka knih Nakladatelství GEUM na www.geum.org



Jan Stryja

**Débridement a jeho úloha
v managementu rány**

Jan Stryja et al.

Repetitorium hojení ran 2

Karel Roztočil

**25 let České angiologické
společnosti**

Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienty i lékaři – překvapivé výsledky českého průzkumu

Júlia Černohorská

Dermal Centre Mělník

Souhrn

Chronická venózní choroba (z angl. chronic venous disease CVD) je podceňovaná jak ze strany pacientů, tak ze strany lékařů. Z různých průzkumů vyplývá, že pacienti podceňují své symptomy a k lékaři častokrát přichází pozdě. A to buď s pokročilými varixy, nebo s již trvalými kožními změnami vyplývajícími z těžkých hemodynamických poruch v žilním systému. Přibývá i pacientů s nehojící se ránou žilní etiologie. A přitom vyšší stadia CVD významně snižují kvalitu života pacientů. Z průzkumu CVD control z roku 2019 provedeného v České republice vyplývá, že zejména u mladších pacientů je zpoždění mezi prvními symptomy a zahájením léčby až v 52 %, a to i přes to, že pacienti v průměru trpí 2–4 symptomy současně. Tento projekt probíhal tři měsíce v ambulancích chirurgů, dermatologů a angiologů a jeho cílem bylo shromáždit aktuální informace o rizikových faktorech přispívajících k rozvoji chronického venózního onemocnění, zmapovat výskyt nejčastějších příznaků a symptomů u pacientů s CVD a získat aktuální informace o léčbě pacientů s CVD v České republice. Z výsledků vyplývá, že ze strany lékařů dochází k podcenění diagnostiky a nedostatečné léčby pacientů s CVD. Až 27 % pacientů v pokročilých stadiích CVD nikdy nemělo sonografické vyšetření. I přes prokázaný reflux a žilní hypertenze nebyli pacienti odesláni ke konzultaci k cévnímu chirurgovi a k chirurgické intervenci. Chirurgické zákonky jsou většinově považovány za kosmetické procedury. Venofarmaka byla podle průzkumu nasazena u 85 % pacientů, ale až třetina z nich je nepoužívá po celý rok. Ze sledovaných pacientů až 20 % nemělo kompresivní terapii, i když tato je jedním ze základních pilířů léčby CVD.

Summary

Chronic venous disease is underestimated both by patients and physicians – surprising results of the surveillance in the Czech Republic

Chronic venous disease (CVD) is underestimated both by patients and physicians. Various surveillances declare that patients underestimate their symptoms and often visit their physicians too late, i.e. either with advanced varices, or with a serious skin damage caused by a severe haemodynamic impairment of their venous system. There is also an increased number of patients with non-healing wounds of venous aetiology. However, higher stages of CVD significantly decrease patients' quality of life. CVD control surveillance made in the Czech Republic in 2019 showed that there was a delay between the first symptoms and the initiation of treatment in up to 52 % cases, especially in younger patients, despite the fact that average patients experience 2–4 symptoms at the same time. This project had been conducted in the out-patient departments of surgeons, dermatologists and angiologists for a period of three months. It was aimed in collecting up-to-date information about risk factors contributing to a progress of a chronic venous disease, mapping the incidence of the most common signs and symptoms in CVD patients and gaining up-to-date information about a treatment of CVD patients in the Czech Republic. Results demonstrate that physicians underestimate the diagnosis and an adequate treatment of CVD patients. Up to 27 % of patients with advanced CVD have never been examined by ultrasound. Despite proven reflux and venous hypertension patients have never been referred to a vascular surgeon for a consultation or a surgical intervention. Most physicians consider surgical interventions as cosmetic procedures. Phlebotrophic drugs were given to 85 % patients, but up to one-third of them didn't use them for the whole year. 20 % out of followed patients haven't received compressive therapy, although it comprises one of essential pillars in the CVD treatment.

Klíčová slova

- chronické žilní onemocnění
- běrcový vřed žilní etiologie
- venofarmaka

Keywords

- chronic venous disease
- venous aetiology crural ulcer
- phlebotrophic drugs

Úvod

Výzkum v oblasti patofyziologie CVD dnes velmi pokročil. Víme, že se jedná o soubor současně probíhajících dějů, které nelze vnímat izolovaně. Pochopení podstaty CVD nabízí vyšetření pro obtíže, kterými pacienti trpí, a je dostatečným argumentem pro včasné nasazení léčby.

V každodenní praxi si uvědomujeme, že CVD je progresivní a celoživotní onemocnění, které vyplývá z venózní hypertenze, žilního refluxu, chronicky probíhajícího zánětu, poškození chlopní a žilní stěny a změn probíhajících v makro- a mikrocirkulaci, které vedou k otokům dolních končetin, bolestivosti, nebo také ke kožním změnám. Až 30 % pacientů s rozvinutými kožními změnami v souvislosti s CVD je ve zvýšeném riziku vzniku běrcového vředu. A to vede ke snížení kvality života a výraznému dyskomfortu. CVD je popisována jako velký a rostoucí globální problém, s vysokou ekonomickou zátěží.

I přes to, že léčba CVD je chronicky známá, zůstává nemalé procento pacientů bez adekvátní terapie a vyšetření. Toto dokládají i data z průrezového průzkumu CVD control¹ provedeného u českých pacientů. Do registru byli zařazeni pacienti s již déle diagnostikovanou CVD nebo nově příchozí pacienti s typickými projevy CVD. Tříměsíčního (březen až červen 2019) průzkumu se zúčastnilo 22 angiologů, 12 cévních chirurgů a 55 kožních lékařů, celkem 89 lékařů tří různých specializací, vyšetřeno bylo 890 pacientů. V této ambulancích byla zjištěna data od 603 žen (68 %) a od 287 mužů (32 %). Průměrný věk pacientů byl 61 let (tabulka 1). Nejčastějším důvodem návštěvy byla pravidelná kontrola v 56 % případech, preskripce léků v 21 % a zhoršení CVD symptomů v 15 % zařazených pacientů.

Tab. 1: Počet zařazených pacientů a jejich průměrný věk (data z CVD průzkumu¹)

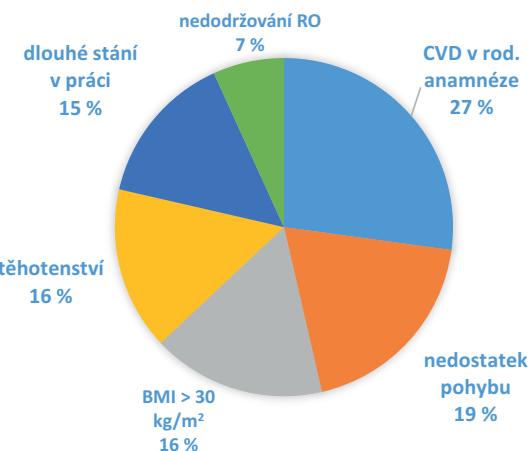
	ženy	muži
počet pacientů	68 % (608)	32 % (287)
průměrný věk		61 let

Rizikové faktory

Vzhledem k tomu, že má žilní onemocnění progresivní charakter, velký význam pro budoucí život pacientů s CVD má prozkoumání rizikových faktorů. Obecně patří mezi nejčastější rizikové faktory obezita, nedostatek pohybu, dlouhé stání nebo sedavé zaměstnání, vyšší počet gravidit a ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a výskyt TEN (tromboembolické nemoci v anamnéze).

Průzkum CVD control¹ zjistil, že většina pacientů měla 2–3 rizikové faktory (65 %), přitom až 4 rizikové faktory mělo 12 % sledovaných pacientů. Mezi ty nejčastější patřily výskyt onemocnění žil v rodině, nedostatek pohybu, body mass index (BMI) nad 30 kg/m², těhotenství (témaž 60 % žen udávalo dvě gravidity), dlouhé stání a nedodržování režimových opatření (obr. 1). Ve sledovaném souboru překonalo TEN 22 % pacientů.

Obr. 1: Nejčastější rizikové faktory (data z CVD průzkumu¹)



K největším rizikovým faktorům predikujícím možný vznik běrcového vředu žilní etiologie patří podle studie Robertsonové² zejména kožní změny, prodělaná hluboká žilní trombóza (DVT), vyšší BMI, přítomnost refluxu, kouření a snížená hybnost kotníku. Zvýšené riziko vzniku ulcerace bylo spojeno s vyšší závažností klinických projevů CVD. V případě kožních změn se jedná o chronické nebo trvalé změny – lipodermatosclerosis, corona phlebectatica a ekzémové změny. Naopak k ochranným faktorům Robertsonová a kolektiv zařadili účinnou žilně-svalovou pumpu a zachovalou dobrou dorzální flexi v oblasti kotníku. Chronické žilní onemocnění je často spojeno s flebolympfedémem. Ten může vést ke snížené hybnosti kotníku a omezené mobilitě pacientů ve vyšších stadiích CVD a následně ke zvyšování jejich hmotnosti. Proto je důležité pacienty motivovat k chůzi a pravidelné žilní gymnastice. Hluboká žilní trombóza se obvykle rozvine až u 12–25 % pacientů s anamnézou CVD.³ Podle Niteckeho se bez léčby CVD rozvinou ekzémové projevy až u 50 % pacientů.³

Klinické vyšetření kožních změn, duplexní vyšetření pacienta a analýza funkčnosti žilně-svalové pumpy by mohly být nejpřesnější v určování pacientů s varixy, u kterých se může vyvinout běrcový vřed.

První projevy CVD a oddálená zahajovací léčba

Žilní poruchy obvykle nejsou stavě ohrožující život nebo končetiny, ovšem v průběhu let způsobují významné zdravotní problémy a snížení kvality života. Křečové žíly patří k nejčastějším příznakům chronické žilní nedostatečnosti a postihují přibližně třetinu populace.⁵ První projevy CVD mohou pacienti zaznamenat už ve věku 10–15 let.

V průzkumu CVD control¹ z roku 2019 udávali pacienti první projevy CVD nejčastěji ve věku 21–30 let. Ovšem léčba je zahajována průměrně ve věku 48 let, nejčastěji v rozmezí věku 40–65 let (v 59 %). Až u 70 % pacientů ve věku 15–20 let dochází k opoždění zahájení léčby, naproti tomu u pacientů ve věku 51–60 let k tomu dochází jenom v 29 % (tabulka 2).

První příznaky CVD podceňují zejména lidé mladšího a středního věku. Zřejmě to souvisí s tím, že pacienti v tomto věku navštěvují praktické lékaře méně často, než starší pacienti. Svědčí to možná také o nízké informovanosti pacientů, protože např. podle Fronka⁵ umožňuje pokrok v oblasti medicíny léčit téměř všechny postižené pacienty minimálně invazivními metodami a kvalitní konzervativní léčbou, což má za následek minimální pracovní neschopnost a vysokou úspěšnost léčby. Další možnou příčinou je, že u mužů je výskyt subjektivních symptomů většinou korelován s funkčními poruchami⁸ a až viditelné kožní změny nebo varixy přivádějí pacienty do ambulancí praktických lékařů nebo specialistů. Mnoho jednotlivců s CVD je léčeno příliš pozdě, až po rozvinutí tkáňových a kožních změn. V takových případech je intervence obtížná a často neúspěšná.⁸

Výsledky CVD průzkumu¹ jsou překvapivé. I když pacienti trpí dvěma až třemi symptomy typickými pro CVD, dochází k prodlevě nasazení léčby, a to až v 52 % u pacientů, kdy se první symptomy projeví již ve věku do 40 let.

Tab. 2: Zpozdění zahájení léčby CVD (data CVD průzkumu¹)

první projev	zpozdění léčby u:
15–20 let	70 % pacientů
21–30 let	53 % pacientů
31–40 let	47 % pacientů
41–50 let	41 % pacientů
51–60 let	29 % pacientů

p<0,0001

Vyšetření pacientů s CVD

Sekundární chronické žilní poruchy obvykle následují epizodu akutní hluboké žilní trombózy.^{2,6} Během 6–12 měsíců dochází k rekanalizaci žilních segmentů, což vede k chronickým změnám na endotelu a kombinaci částečné obstrukce a refluxu. Tyto morfologické změny vedou k rozvoji žilní hypertenze, prohloubení refluxu, snížení stříhového napětí a rozvoji morfologických změn v oblasti žilních chlopní i kapilár a k rozvoji zánetu.⁵ Diagnostické vyhodnocení sekundárního CVD je podobné primární CVD a je založeno na duplexním ultrazvuku⁷.

I přes to, že angiologické a ultrazvukové vyšetření patří v souvislosti s CVD ke zcela základním a klíčovým, v CVD průzkumu¹ mělo duplexní sonografii doloženo pouze 68 % pacientů.

Tab. 3: Vyšetření duplexní sonografie podle specializace lékaře (data z CVD průzkumu¹)

duplexní sonografie	ano	ne
angiolog	81 %	19 %
cévní chirurg	82 %	18 %
dermatolog	60 %	40 %

entů. Velké rozdíly byly zaznamenány mezi specializacemi. Angiologové a cévní chirurgové odeslali nebo přímo provedli sonografické vyšetření u zhruba 82 %, ovšem dermatologové překvapivě pouze u 60 % pacientů s CVD. Alarmující je zjištění, že až 27 % pacientů ve stadiu C5 až C6 nemělo nikdy provedené sonografické vyšetření.

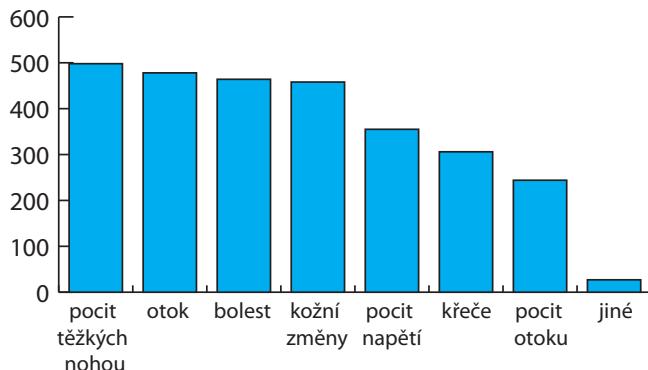
Symptomy CVD

Kromě neestetického vzhledu mikrovarixů si pacienti s CVD nejčastěji stěžují na neklidné nohy, pocity těžkých nohou, bolestivost, noční křeče, otok, mravenčení nebo také svědění. Nejhodlání se zvyšuje v průběhu a na konci dne, v létě a v prvních dnech periody, křeče jsou typické pro noční období. Zajímavé je, že retikulární žilky a teleangiektázie mohou vyvolat příznaky podobné těm, které se vyskytují u rozsáhlých křečových žil.³ Klinické projevy ne vždy odpovídají subjektivní obtížím pacienta. Každodenní klinická praxe poukazuje na paradoxní mnohostranné projevy žilního onemocnění, kdy rozsáhlé varixy nezpůsobují pacientům žádné obtíže, a naopak relativně malá varikoza může způsobovat výrazné bolesti.^{9,12} Podle doktora Kakkose⁹ a doktora Howlandera¹² je tento zdánlivý paradox považován za výsledek změněného vnímání bolesti v průběhu onemocnění, nebo zvýšeného prahu bolesti v důsledku neuropatie. I když jsou symptomy CVD považovány za specifické, u starších lidí je nutné brát v úvahu i jinou etiologii výše popsaných příznaků. Prevalence CVD roste s věkem a zejména ve starší populaci může jít o vztah mezi příznaky, přítomností refluxu a jiných onemocnění – např. artrózou kolene nebo kyčle, periferním arteriálním onemocněním nebo deformací páteře.¹⁰ Proto je důležité klást důraz na správné odebrání anamnézy, vyhodnocení okolnosti, které vyvolávají a zhoršují příznaky (denní doba, úleva při zvednutí nohou) a fyzikální vyšetření v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením.¹⁰ U pacientů s CVD je pravděpodobnější zhoršení subjektivních obtíží na konci dne nebo po zvýšené fyzické námaze, což bývá rozdílné oproti pacientům, kteří mají příznaky způsobené jinými nemocemi. Nejpravděpodobnějším vysvětlením nedostatečné korelace symptomů a klinických projevů může být u pacientů také to, že hodnocení příznaků je příliš zjednodušující a náchylné k ovlivnění širokou škálou jiných faktorů. Při posuzování, kteří pacienti mohou být vhodní pro chirurgickou léčbu žilního refluxu, by měli mít pacienti s objektivními příznaky, jako jsou ulcerace, trofické kožní změny nebo edém, vyšší prioritu než pacienti bez těchto změn.¹²

V tříměsíčním CVD průzkumu¹ patřily mezi nejčastější uváděné symptomy pacientů pocity těžkých nohou, otok, bolest, kožní změny, pocity napětí, křeče a pocity otoku (obr. 2). Z kožních změn byly nejčastější hyperpigmentace v 28 %, následoval otevřený běrcový vřed v 25 % a mikrobiální ekzém u 16 % sledovaných pacientů.

V této souvislosti stojí za zmínku studie doktora Kostas a kolektivu¹¹. Ve své studii sledoval dlouhodobé vlastnosti progrese chronické žilní choroby a její korelace s úpravou specifických rizikových faktorů. Ze 73 pacientů podstupujících operaci varixů se zhruba u poloviny pacientů s unilaterálními varixy roz-

Obr. 2: Nejčastější symptomy a projevy CVD (data CVD průzkumu¹)

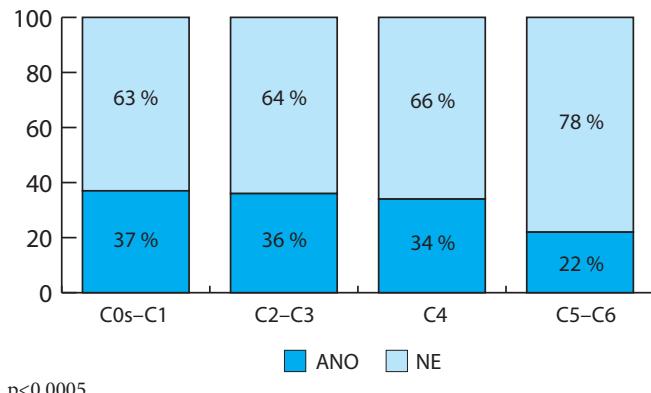


vinulo během pěti let žilní onemocnění i ve druhé, původně asymptomatické končetině. Překvapivá byla nízká compliance pacientů k úpravě rizikových faktorů, o kterých věděli. V průběhu sledování byly zaznamenány malé změny v chování pacientů. Jednalo se převážně o dlouhé stání, obezitu, hormonální terapii, nošení elastických punčoch. U těch, kteří změnili svůj životní styl, byla progrese CVD menší. U pacientů, kteří zahájili nošení kompresních punčoch nebo pokračovali v jejich nošení, byla také zaznamenána nižší progrese CVD než u pacientů bez komprese. Progrese CVD spočívala ve vývoji refluxu a klinickém zhoršení postižených končetin. Ze závěru Kostase vyplývá, že udržování normální tělesné hmotnosti, omezení dlouhodobého stání a systematická kompresivní terapie by měla být doporučena u pacientů s CVD k omezení progrese onemocnění.

Léčba pacientů s CVD

Farmakologická léčba a chirurgická intervence dokážou oddálit progresi CVD.⁸ Z 890 pacientů z českého CVD¹ průzkumu pouze 32 % podstoupilo chirurgický zákrok, a to nejčastěji skeletotherapii a stripping (ve 45 % a 40 %), 4–7 % absolvovalo ošetření radiofrekvencí nebo laserem. Recidivy se vyskytly v 58 %, a to nejčastěji do půl roku po zákroku. Z výzkumu ve specializovaných ambulancích vyplývá, že pacienti v těžších stadiích absolvovali méně chirurgických zákroků než pacienti s menšími

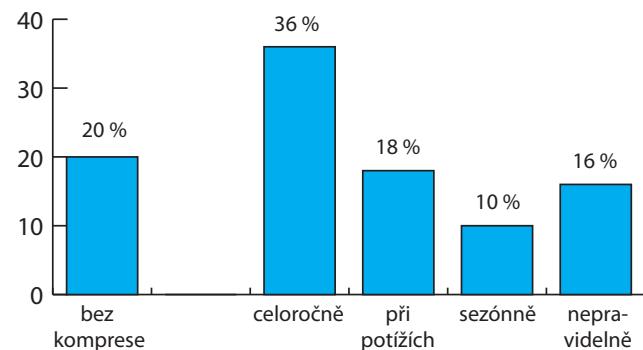
Obr. 3: Souvislost mezi stadiem CVD a provedených chirurgického zákroku (data z CVD průzkumu¹)



klinickými projevy CVD (obr. 3). Až u 78 % pacientů s bércovními vředy nebyl nikdy proveden chirurgický zákrok.

Správná kompresivní léčba v podobě krátkotažných obinadel nebo vhodně zvolených kompresních punčoch, potažmo kompresních systémů správné kompresní třídy, venofarmaka a dodržování režimových opatření jsou tři základní pilíře konzervativní léčby CVD. Ze sledované skupiny pacientů z CVD průzkumu¹ bylo až 20 % zcela bez komprese a pouze 36 % nosilo komprese celoročně. Ostatních 44 % pacientů nosí komprese nepravidelně nebo pouze při potížích (obr. 4). Nejčastěji mají zavedenou komprezi pacienti ve vyšších stadiích CVD C5–C6.

Obr. 4: Užívání kompresní terapie (data CVD průzkumu¹)



Léčba venofarmaky má již zcela zásadní místo v léčbě CVD, a to díky pozitivnímu vlivu na makro- i mikrocirkulaci, lymphatický systém a díky ovlivnění známých patologických procesů, což vede k protizánětlivému, protiotokovému, protibolestivému účinku a dalším. Venofarmaka v CVD průzkumu¹ užívalo 85 % pacientů, většina celoročně (62 %). Překvapivé bylo zjištění, že téměř jedna třetina pacientů v časných stadiích C0s–C1 byla bez systémové léčby, byť udávala subjektivní obtíže (tabulka 4). Lokální léčbu používalo 37 % pacientů, a to nejčastěji v těžších stadiích CVD C4–C6, většinou na doporučení lékařem.

Podle nejnovějších aktualizovaných doporučených postupů z roku 2018¹³ je vhodné venofarmaka používat pro zmírnění symptomů souvisejících s CVD, a to ve všech stadiích onemocnění, včetně stadia žilního bérkového vředu (VLU). Dokument zdůrazňuje jedinečné postavení venoaktivních léků (VAD) u pacientů v nejraničejších stadiích CVD a také u pacientů se sníženou compliance ke kompresní terapii. Významnou úlohu samostatně podávaných VAD nebo v kombinaci s intervenčními výkony potvrzují mnohé studie.¹³ Znalost konkrétních

Tab. 4: Léčba venofarmaky podle stadia CVD (data z CVD průzkumu¹)

stadium	venofarmaka	
	ano	celoročně
C0–C1	71 %	43 %
C2–C4	87 %	57 %
C5–C6	89 %	84 %

Tab. 5: Doporučení pro léčbu CVD¹³

indikace	venofarmakum	doporučení pro užití	úroveň důkazů	síla důkazů
úleva symptomů CVD u nemocných v třídách dle CEAP: C0s–C6s	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)	silné	střední	1B
	diosminy*	slabé	nízká	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt z jírovce maďala (koňský kaštan, <i>Aesculus hippocastanum</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z listnatce ostnititého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z jinanu dvoulaločnatého (<i>Ginkgo biloba</i>)	slabé	nízká	2C
	jiná venofarmaka	slabé	nízká	2C
hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), přídatně ke komprezi a lokální léčbě	MPFF	silné	střední	1B

*nemikronizované nebo syntetické

klinických účinků a farmakologické aktivity jednotlivých venoaktivních látek rozšířuje možnosti této léčby a posiluje důvěru v jejich použití.¹³ Díky množství klinických, experimentálních studií a meta-analýze randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií na zmírnění jednotlivých symptomů žilního onemocnění získala MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce obsahující pět synergicky působících flavonoidů – diosmin, hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin^{13,14,15}) v aktuálních doporučených postupech léčby CVD nejsilnější míru doporučení pro léčbu všech stadií CVD (tabulka 5). Takto silné postavení mezi VAD je založeno na komplexním mechanismu účinku – zvýšení kontraktility hladké svaloviny žil a její senzitivity pro vápník, snížení adheze leukocytů, inhibice produkce adhezních molekul leukocytů, inhibice tvorby prozánětlivých faktorů, zvýšení poměru antioxidačních enzymů, snížení aktivace endotelových buněk a sérové koncentrace adhezních molekul, zvýšení kapilární rezistence a snížení kapilární permeability, zlepšení žilního tonu, snížení edému, zlepšení trofických poruch kůže, podpora hojení VLU a celkově zlepšení symptomů CVD a kvality života pacientů s CVD.^{6,13}

Závěr

HLavním zjištěním CVD průzkumu je, že ačkolи pacienti často trpí 2–3 symptomy CVD současně, mezi objevením prvních symptomů a zahájením léčby existuje zpoždění. U pacientů mladších 40 let je to dokonce v 52 % případů. Pacienti, zejména v těžších stadiích (C5–C6), nejsou dostatečně vyšetřeni a nepodstupují operaci, která by mohla urychlit hojení běrcového vředu. V případě, že pacient podstoupí adekvátní chirurgický zákrok, tento není řešením samotné příčiny CVD a je nutné

dodržovat nadále režimová opatření, nosit adekvátní komprezi a užívat prověřená venofarmaka. V českém CVD průzkumu se po chirurgické intervenci vyskytly relapsy u 58 % pacientů, nejčastěji do půl roku. Venofarmakologická léčba sice patří ke standardům léčby CVD, ale podle průzkumu je přítomna u 85 % pacientů, z toho až třetina pacientů ji nepoužívá kontinuálně po celý rok.

Vzhledem k tomu, že závažnost postižení žilního onemocnění neodpovídá symptomům pacienta, je velmi důležité při podezření na CVD pacienta odeslat k duplexnímu sonografickému vyšetření. Jenom díky správné a včasné provedené komplexní diagnostice je možné včasné zahájení adekvátní léčby, a tím oddálení progrese chronické žilní nemoci, která by neléčená mohla vyústit až v žilní chronickou ránu. Léčba CVD by měla být dlouhodobá, kombinovaná a založená na racionální úvaze vyplývající z našich bohatých, i když ještě ne zcela úplných znalostí žilního onemocnění.

Literatura

1. 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.
2. Robertson, L., Lee, A. J., Gallagher, K. et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case control study. J Vasc Surg 49, 6: 1490–1498, 2009.
3. Nitecki, S., Kantarovsky, A., Portnoy, I., Bass, A. The contemporary treatment of varicose veins (strangle, strip, grill or poison). Isr Med Assoc J 8, 6: 411–415, 2006.
4. Evans, C. J., Fowkes, F. G., Ruckley, C. V., Lee, A. J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Comm Health 53, 3: 149–153, 1999.
5. Fronek, H. S. The fundamentals of phlebology: venous diseases for clinicians. California: American College of Phlebology, 2004.

-
-
6. Mansilha, A., Sousa, J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci* 19, 6: E1669, 2018.
 7. Meissner, M. H., Eklof, B., Smith, P. C. et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 46, Supl. S: 68S–83S, 2007.
 8. Chiesa, R., Marone, E. M., Limoni, C. et al. Chronic venous disorders: Correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 46, 2: 322–330, 2007.
 9. Kakkos S. K. Which symptoms are more likely to forecast the evolution of chronic venous disease to the advanced stages? *Medicographia* 40, 2, 2018.
 10. Van der Velden, S. K., Shadid, N. H., Nelemans, P. J., Sommer, A. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? *Phlebology* 29, 9: 580–586, 2014.
 11. Kostas, T. I., Ioannou, C. V., Drygiannakis, I. et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J Vasc Surg* 51, 4: 900–907, 2010.
 12. Howlader, H. M., Smith, P. D. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg* 38, 5: 950–954, 2003.
 13. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 37, 3: 181–254, 2018.
 14. Paysant, J., Sansilvestri-Morel, P., Bouskela, E., Verbeuren, T. J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol* 27, 1: 81–85, 2008.
 15. Allaert, F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 31, 4: 310–315, 2012.

MUDR. JÚLIA ČERNOHORSKÁ, PH.D.
Dermal Centre Mělník
Pražská 103
276 01 Mělník

Edoxaban v prevenci hluboké žilní trombózy u onkologických pacientů

Výsledky studie Hokusai VTE Cancer

Malignity významně zvyšují rizika tromboembolické nemoci a plicní embolie. Hlubokou žilní trombózu nebo plicní embolii zaznamenáme až u 15 % pacientů s onkologickým onemocněním. Tyto komplikace jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí u těchto nemocných a významně snižují kvalitu jejich života.⁵

Tradiční antikoagulační léčba u onkologických nemocných zahrnovala iniciální podávání nízkomolekulárního heparinu s pozdějším převodem na warfarin. Studie CLOT prokázala u onkologických nemocných superioritu LMWH oproti warfarinu v podobě 50% redukce rizika recidivy TEN při nevýznamném rozdílu v incidenci krvácivých komplikací.³ Studie tak vedla ke změnám odborných doporučení a preferenci LMWH oproti warfarinu u těchto nemocných.

S nástupem NOAK do lékařské praxe a hromaděním důkazů vyvstala otázka, zda tyto léky mohou LMWH nahradit také v prevenci tromboembolismu u onkologicky nemocných pacientů. Pro edoxaban testovala tuto hypotézu studie Hokusai VTE-cancer.¹

Jednalo se o mezinárodní, otevřenou, randomizovanou non-inferioritní studii, která zahrnula 1 046 pacientů. Zahrnuty byli dospělí nemocní s karcinomy, kteří měli z důvodu akutní hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie indikovánu dlouhodobou léčbu nízkomolekulárním heparinem. Primární cíl studie byl složen z rekurence venózního tromboembolismu a velkého krvácení v průběhu 12 měsíců studie.

V rámci testujícím LMWH byli pacienti léčeni subkutaným podáváním dalteparinu v dávce 200 IU/kg (maximální denní dávka 18 000 IU) po dobu 30 dní, následované dávkou 150 IU/kg až do konce studie. V rámci testujícím účinnost a bezpečnost edoxabanu byli pacienti po pětidenní úvodní subkutaní léčbě LMWH převedeni na edoxaban v dávce 60 mg jednou denně.

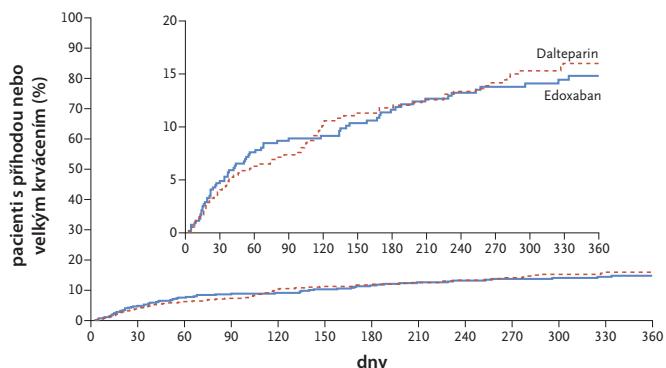
Primárního složeného cíle bylo dosaženo u 67 z 522 pacientů (12,8 %) ve skupině s edoxabanem a u 71 z 524 (13,5 %) pacientů ve skupině s dalteparinem. HR činilo 0,97 (95% CI 0,7–1,36, $p=0,006$ pro non-inferioritu, $p=0,87$ pro superioritu edoxabanu). Byla tak prokázána non-inferiorita edoxabanu a dalteparinu v této indikaci pro takto charakterizovaný kompozitní primární cíl.

Rekurence tromboembolismu byla zaznamenána u 41 pacientů (7,9 %) ve skupině s edoxabanem a u 59 pacientů (11,3 %) ve skupině s dalteparinem (rozdíl 3,4 %, 95 % CI -7–2), závažné krvácení u 36 pacientů (6,9 %) ve skupině s edoxabanem a u 21 pacientů (4 %) ve skupině s dalteparinem (rozdíl 2,9 %, 95% CI

0,1–5,6). Subanalýza studie prokázala, že nárůst rizika závažného krvácení po edoxabatu byl způsoben zejména vyšším výskytem krvácení z horní části GIT u pacientů s nádory GIT.⁴

Edoxaban tak přináší srovnatelně účinnou léčbu při významně komfortnější aplikaci (perorální podávání vs. injekční).¹ Výhodou může být užití edoxabatu u pacientů s aktivní malignitou a nízkým rizikem krvácení u všech malignit mimo GIT a urogenitální trakt.^{5,6,7}

Obr. 1: Složený primární cíl ve studii Hokusai VTE Cancer



Literatura

1. Raskob, G. E., 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.
2. Cancer venous Thromboembolism (VTE). NCT02073682. ClinicalTrials.gov. (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>) [cit. 1. 6. 2020]
3. Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349, 2: 146–153, 2003.
4. 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.
5. Hirmerová, J. Léčba žilní tromboembolické nemoci v onkologii. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 27–30, 2019.
6. Hirsch, J., Ginsberg, J. S. Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 378, 7: 673–674, 2018.
7. Khorana, A. A., Noble, S., Lee, A. Y. Y. et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 16, 9: 1891–1894, 2018.
8. Lixiana 30 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 1. 6. 2020]

Potraviny pro zdravé srdce a cévy

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Výživa je jedním z velmi dobře ovlivnitelných faktorů a v případě prevence kardiovaskulárních onemocnění sehrává významnou úlohu. Pro zdraví srdce a cév se dlouhodobě jeví jako nejprospěšnější strava s vysokým zastoupením potravin rostlinného původu a zároveň nižší spotrebou masa, masných výrobků a vysoce zpracovaných potravin. Těmto kritériím nejlépe vyhovuje laktovo-ovo-vegetariánství a středomořský způsob stravování. Pozitivní účinky lze vysvětlit tím, že uvedené způsoby stravování poskytují dostatečný příjem vlákniny, vitaminů, minerálních látek, fotochemikálů a polynenasycených mastných kyselin. Základem je samozřejmě co nejpestřejší jídelníček obsahující všechny potřebné živiny, nicméně lze přece jen vtipovat některé potraviny, které z hlediska prospěšnosti pro srdce a cévy hrají prim. Pojďme je poznat, ať mohou zaujmout trvalé místo v našich jídelníčcích.

Luštěniny

Luštěniny se vyznačují vysokým obsahem rozpustné vlákniny, bílkovin a absencí cholesterolu. Zvlášť je vyzdvihován zdravotní přínos sóji, jelikož obsahuje významné množství fytoestrogenů. Fytoestrogeny jsou látky, které vykazují účinky podobné ženským pohlavním hormonům. Známý je především jejich vliv na zmírnění klimakterických problémů, řada studií však poukazuje na jejich pozitivní účinky na metabolismus kostí a na kardiovaskulární systém. Z hlediska ochrany srdce a cév mohou způsobit pokles hladin LDL-cholesterolu a krevních tuků a také vykazují významnou antioxidační účinnost. Nejvýznamnějšími fytoestrogeny jsou izoflavony, přičemž estrogenně aktivní je především genistein a daidzein. Na fytoestrogeny jsou nejbohatší fermentované výrobky ze sóji, texturovaný sójový protein a sójová mouka. Většina tradičních sójových výrobků, jako tofu, sójové mléko, tempeh a miso dodávají v jedné porci 30 až 40 mg. Oproti tomu produkty, kde je vedle sóji použito větší množství nesójových surovin, obsahují fytoestrogenů málo. Příkladem takových výrobků je sójový „jogurt“ nebo zmrzlina. Nižší obsah izoflavonů mají i jiné luštěniny (cizrna, čočka, hrášek, fazole, burské oříšky).

Dalšími skupinami fytoestrogenů jsou lignany (zdrojem je hlavně lněné semeno, celozrnné pečivo, brusinky), kumestany (luštěniny, růžičková kapusta) a stilbeny (červené víno, červené zelí, arašídy). I u sóji však platí „všechno s mírou“, jelikož u mužů

může nadbytek sóji způsobit gynecomastii (zvětšení prsou) nebo snížení počtu spermíí. Na pozoru před zvýšeným příjemem by se měly mít ženy, které se léčí se štítnou žlázou. Je také dobré vědět, že sója obsahuje i některé antinutriční a přírodní toxicke látky, takže s jejich konzumací by to neměly přehánět také děti a těhotné ženy.

Oves a ječmen

Oves se řadí mezi funkční potraviny, protože složky v něm obsažené příznivě ovlivňují zdraví člověka. Pozoruhodná nutriční hodnota ovsy spočívá v relativně vysokém obsahu bílkovin s příznivým aminokyselinovým profilem, vyšším obsahu tuku s vhodným poměrem nasycených a polynenasycených mastných kyselin, vysokém obsahu rozpustné vlákniny a celému spektru vitaminů (vitaminy B skupiny, nadprůměrný obsah vitamínu B₁, B₂ a B₆, kyselina listová a pantothénová) a minerálních látek (především mangani, horčíku, zinku, fosforu, draslíku a železa). Oves obsahuje také látky s potencionálně antioxidačními účinky. Příkladem takových látek jsou např.avenanthramidy (fenolické sloučeniny užívané ke zmírnění svědění a podráždění pokožky) nebo α-tokotrienoly a α-tokoferoly (látky na bázi vitamínu E) sloužící především jako ochrana před oxidací lipoproteinových částic VLDL a LDL.

Oves se velmi cení pro významný obsah nerozpustné i rozpustné vlákniny s převahou beta-glukanů. Rozpustná vláknina

Tab. 1: Základní chemické složení obilovin (%)⁴

obilovina	bílkoviny	tuky	škrob	minerální látky
pšenice	11,7	2,2	59,2	1,5
žito	11,6	1,7	52,4	1,9
ječmen	10,6	2,1	52,2	2,3
oves	12,6	5,7	40,1	2,9
rýže	7,4	2,4	70,4	1,2
kukuřice	9,2	3,8	62,6	1,3

díky své schopnosti vstřebávat vodu zvětšuje svůj objem, a napomáhá tak zvyšovat pocit nasycení, což má význam především při redukci hmotnosti. Beta-glukany příznivě ovlivňují hladinu krevního cukru po jídle, což má význam především pro diabetiky. Pravděpodobný mechanismus účinku spočívá ve zpomaleném vstřebávání cukrů ze střeva se sníženou inzulínovou odpověď a pozvolnějším vzestupem.

Beta-glukany účinně napomáhají snižování hladiny cholesterolu. Mechanismus spočívá v navázání a vyloučení žlučových kyselin stolicí, takže organismus je nuten využívat vlastní zásoby cholesterolu nezbytného k jejich novotvorbě. Protisklerotické působení je také potvrzeno v případě ječmene, který je podobně jako oves vydatným zdrojem beta-glukanů.

Tím ale účinek rozpustné vlákniny nekončí. Ropustná vláknina je v tlustém střevě fermentována mikroflórou střeva za vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem. Tyto mastné kyseliny slouží jako energie pro střevní buňky a celkově napomáhají zdraví střev (obnova a ochrana střevní sliznice), včetně pozitivního vlivu na dnes tolik diskutovanou mikrobiotu (vlivem na druhové zastoupení bakterií).

Duhové spektrum ovoce a zeleniny

Většina z nás nic proti ovoci a zelenině nenamítá, ale jen máloko jí zkonzumuje denně dosažující množství. Podle WHO bychom denně měli sníst minimálně 400 g zeleniny a 200 g ovoce. Proti vyššímu příjmu především zeleniny nelze nic namítat. Ovoce a zelenina poskytují rozpustnou i neropustnou vlákninu, řadu vitaminů, minerálních látek a antioxidantů. Ovoce a zelenina je zároveň zdrojem draslíku, který napomáhá snižování krevního tlaku.

Ideální je konzumovat co nejvíce druhů ovoce a zeleniny všech barev. Představit si můžeme duhu se svým barevným spektrem a od každé z ní co nejvíce zástupců. Z pohledu obsahu antioxidantů jsou vyzdvihovány především sytě červené až fialové druhy, dále zástupci zelené a oranžové barvy. Každý druh je zkrátka něčím výjimečný, proto je kladen takový důraz na pestrost. Například černý rybíz je vynikajícím zdrojem antioxidantně působícího vitaminu C. Ve 100 gramech černého rybízu je obsaženo 87–219 mg vitaminu C, což odpovídá 108–270 % doporučení denní dávky tohoto vitaminu. A v některých odrůdách najdeme ve 100 gramech dokonce až 450 mg vitamINU C! V drobných plodech se ve významnějším množství nacházejí vitaminy skupiny B, vitamin K a beta-karoten. Velmi bohaté na polyfenolové sloučeniny se silnými antioxidantními vlastnostmi jsou také borůvky. Polyfenolové sloučeniny zpomalují zánětlivé pochody, které stojí v pozadí srdečně-cévních onemocnění, nádorů a bakteriálních infekcí, mají i významné účinky antibakteriální, antivirové, chrání před močovými infekcemi a celkově zmírnějí únavu.

Ryby

Ryby a mořské produkty by měly být zařazovány i vícekrát týdně, než je doporučovaná frekvence 2× týdně. Důvodem je obsah n-3 mastných kyselin, které působí protizánětlivě, mají



antiarytmogenní a antiagregační efekt a pozitivně ovlivňují hladinu krevních tuků. Jejich zdrojem jsou především mořské ryby, jako je losos, tuňák nebo makrela. N-3 mastné kyseliny se nachází i v potravinách rostlinného původu, například ve lněném oleji nebo chia semenech.

Ořechy a semena

Ořechy a semena obsahují mono a polynenasycené mastné kyseliny, bílkoviny, vlákninu a celé spektrum vitaminů a minerálních látek. Příkladem je antioxidačně působící vitamin E, vitaminy B skupiny (především thiamin, vitamin B₁, jehož nedostatek narušuje funkci nervů, srdce a způsobuje únavu), zinek, měď, železo, selen, mangan, hořčík atd. Denní přijatelný příjem ořechů činí 25–30 g. Vyšší příjem ořechů by mohl negativně ovlivnit celkový energetický příjem, jelikož sníst sáček ořechů znamená přijmout cca 2 800 kJ a vyčerpat tak více než denní doporučený příjem tuků.

Při výběru upřednostňujte ořechy nesolené a nepražené. Vzhledem k tomu, že každý druh ořechů se vyznačuje něčím zajímavým, je dobré jednotlivé druhy střídat. Například vlašské ořechy jsou bohatým zdrojem vitaminů B skupiny, zinku a mědi. Jako ostatní ořechy obsahují i antioxidačně působící fytosteroly. Lískové ořechy jsou zajímavé zejména svým vysokým obsahem antioxidačně působícího vitaminu E. Mají také vysoký obsah vlákniny – ve 100 g je až 9,7 g vlákniny, což je třikrát více než u kešu ořechů. Para ořechy jsou vyloženou selenovou „bombou“. K získání denní doporučené dávky tohoto antioxidantu stačí 3–4 para ořechy. Mandle jsou výborným zdrojem bílkovin (ve 100 g je až 21 g) a vlákniny (12 g/100 g),

také hrstka mandlí a k tomu hrnek zeleného čaje nejen zasytí, ale dodá i tolik potřebné antioxidačně působící látky. Z minerálních látek jsou bohaté na mangan a hořčík, z vitaminů hlavně na vitaminy skupiny B a vitamin E.

Zelený čaj a káva

Některé studie poukazují, že časté pití kávy může potlačovat projevy endotelové dysfunkce. Káva vedle antiaterogenního působení snižuje riziko cukrovky a mírně napomáhá i reduci hmotnosti. Za přiměřenou je považována konzumace 2–3 šálků kávy, a to i v případě hypertoniků. Antiaterogenní účinek byl prokázán i u červeného vína a zeleného čaje, zejména z důvodu obsažených antioxidačních látek.

Čokoláda

Hlavním přínosem čokolády pro zdraví jsou v kakaové hmotě obsažené polyfenolové látky s antioxidačním účinkem a také theobromin, který vykazuje mírně povzbuzující účinek. Složky obsažené v čokoládě zmírňují úzkosti, dobře působí na zdraví cév a mají i protisrážlivé účinky. V čokoládě najdeme také řadu minerálních látek, jistě stojí za zmínku obsah hořčíku, železa, mangani, mědi a draslíku. Platí tedy, že čím vyšší podíl kakaové sušiny, tím větší obsah zdraví prospěšných látek. Kvalitní čokoláda obsahuje pouze kakaovou hmotu, kakaové máslo a cukr, sójový lecitin jako emulgátor, vanilkové aroma, u mléčné čokolády ještě sušené mléko. Aby mohl být výrobek označen jako hořká čokoláda, musí obsahovat minimálně 35 % kakaové sušiny, v případě mléčné čokolády minimálně 25 %. Za ideál se považují čokolády s velmi vysokým obsahem kakaové sušiny, např. až 90 %, ovšem tyto výrobky bývají zároveň málo sladké a spotřebiteli příliš nechutnají. Řešením je tedy zlatá střední cesta, tj. vybírat výrobky s 60–70 % kakaa.

Obecná doporučení pro zdravé srdce a cévy

- Cíleně omezujte příjem nasycených mastných kyselin a zaměřte se na zvýšení příjmu mono a polynenasycených mastných kyselin. V praxi to znamená kupovat pouze libové maso, nejist tučné uzeniny a smetanové mléčné výrobky, na tepelnou úpravu používat řepkový a rýžový olej, na studenou kuchyni kvalitní olivový olej. Přenosný je také olej z vlašských ořechů nebo olej lněný. Snížení příjmu nasycených a škodlivých trans mastných kyselin napomůže i omezení konzumace oplatek, sušenek a dalších potravin s obsahem kokosového a palmového tuku, odstraňování kůže z drůbeže před tepelnou úpravou a náhrada másla a sádla rostlinnými oleji nebo ořechovými pomazánkami. Ořechy a semena by se měly na jídelním lístku objevit minimálně 5× týdně v množství do 25 g/porci.
- Denní příjem ovoce a zeleniny by měl činit minimálně 600 g/den, poměr mezi ovocem a zeleninou má být 1 : 2 ve pro-

spěch zeleniny. Výběr by měl být co nejpestřejší, přednost má vždy čerstvá zelenina.

- Zaměřte se na antioxidanty nejen ze zeleniny a ovoce, dobrými zdroji je i kakao, zelený čaj nebo čokoláda s vysokým obsahem kakaa. Ve zvýšené míře používejte také skořici, kurkumu, šalvěj a hřebíček, obsahují také antioxidanty. Kam můžete, přidejte zelené natě (bazalka, oregano, petrželková nať, rozmarýn atd.).
- Dbejte na vysoký příjem vlákniny. Vydatným zdrojem je sice zelenina i ovoce, nicméně bez celozrnných obilovin a luštěnin cílových hodnot nedosáhnete. Dopřejte si alespoň 3× denně porci celozrnného pečiva nebo chleba a luštěninu zářazujte několikrát do týdne.
- Jezte co nejvíce potravin rostlinného původu. Například část masa nahradte sójovým, vařte z luštěnin. Dejte si závazek, že každý týden zařadíte do svého jídelníčku jednu novou potravinu rostlinného původu. Tou může být luštěninová mouka, černé fazole, seitan nebo mandlová pomazánka.
- Pravidelně se hýbejte, nekuřte a budte umírnění v konzumaci alkoholu.

Ukázka jídelníčku s vyšším zastoupením potravin rostlinného původu

Snídaně: celozrnný chléb, pomazánka z kešu ořechů, banán, bílá káva se sójovým mlékem

Přesnídávka: ovocný salát s melounem cantaloupe, slunečnicová semínka

Oběd: celozrnné těstoviny, směs z cibule, máslové dýně, česneku, rajčat a bazalky, sýr

Svačina: kefírové mléko s ostružinami, dvě ovesné sušenky

Večeře: krůtí maso pečené v červených, žlutých paprikách a houbách, bulgur s hráškem, okurkový salát

Literatura

1. Escott-Stump, S. Nutrition and diagnosis related care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
2. Ramdath, D. D., Padhi, E. M. T., Sarfaraz, S. et al. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: A review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. Nutrients 9, 4: 324, 2017.
3. Tláskal, P., Dostálková, J. Výživou k lepší ochraně organismu před infekcí. Výživa a potraviny 3, 2020.
4. Velíšek, J. Chemie potravin. Tábor: Ossis, 1999.

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

Alfred Blalock (1899–1964)

Kapitoly z historie

Americký lékař Alfred Blalock se do dějin světové medicíny nesmazatelně zapsal v oboru kardiologie.

Narodil se ve městě Cullodenu ve státě Georgia v rodině úspěšného obchodníka. Vystudoval univerzitu v Georgii a Lékařskou fakultu Johna Hopkinse a v roce 1922 získal titul doktora medicíny. Svou lékařskou kariéru zahájil jako sekundář na urologii poté, co se mu nepodařilo získat vytouženou praxi u slavného amerického kardiologa **Williama Halsteda** (1852–1922). Nicméně dodejme, že na urologii si vedl tak dobře, že jej profesor Halsted krátce před svou smrtí v roce 1922 jmenoval asistentem rezidenta na chirurgii.

Protože však Blalock neobstál v konkurenčním boji o postup na nejvyšší bod pyramidy, přešel v roce 1923 do města Nashvillu, kde se stal prvním hlavním rezidentem na chirurgii v nové Vanderbiltské fakultní nemocnici. Zde se zabýval zkoumáním povahy a léčbou hemoragického a traumatického šoku. Dokázal, že operační šok je primárně následkem ztráty krve a doporučoval transfúze krevní plazmy nebo kompletní krve jako léčbu těchto šoků. Této průkopnické práci je připisována zásluha na záchraně mnoha životů během druhé světové války.

Spolu se svým týmem pak pracoval na experimentech se psy, kde se snažil o vytvoření odlišných tělesných podmínek. V roce 1938 v jednom pokusu spojil levou podklíčkovou tepnu s levou plicní tepnou, aby dosáhl plicní hypertenze. Tento experiment se však nezdařil a doktor Blalock se k této myšlence vrátil až po letech.

V roce 1941 nastoupil zpět na fakultu medicíny Johna Hopkinse, kde pracoval na půl úvazku jako přednosta chirurgie v nemocnici, na druhou polovinu úvazku jako vedoucí katedry chirurgie na lékařské fakultě. Na těchto pozicích zůstal až do svého odchodu do důchodu v roce 1964.

Během několika dalších let spolu s technikem **Vivienem Thomasem** (jejich blízké přátelství trvalo více než 30 let) rozvinuli techniku tzv. „shuntů“. Tato metoda se využívala k přemostění obstrukcí (zúžení) aorty.

Jak připomíná **Sherwin B. Nuland** ve své obsáhlé publikaci *Lékařství v průběhu staletí*, „krátce poté, co se s ním Blalock setkal, mu u vysokého štíhlého mladého černocha padly do oka jeho ruce technického mistra a instinkty rozeného výzkumníka. Thomas byl nenáročný, inteligentní, rychle se učil a brzy se stal spíše partnerem než asistentem. Během jedenácti let, co pracoval u Vanderbilta s Alfredem Blalockem, to byl on, kdo řešil otázky postupu experimentů a často navrhoval další krok výzkumu.“

V této době (přesně to bylo v roce 1943) doktoru Blalockovi a jeho asistentovi Vivianu Thomasovi doktorka **Helen B. Taussigová** (1898–1986), pozdější prezidentka americké kardiologické společnosti, prezentovala problém tzv. „modrého dítěte“

ve smyslu možného řešení pomocí arteriálního shuntu, který by více zásoboval plíce krví. Blalock, jako vždy neomylně zdvořilý, jí naslouchal se zájmem a občas ji přerušil, aby mu některé body vysvětlila, se svým odzbrojujícím protahováním samohlásek, do kterého obvykle halil nejostřejší prohlášení a sondující dotazy.

Jednalo se o syndrom Fallotovy tetralogie, která se skládá z defektu komorového septa, zvětšené pravé komory, defektní chlopňě v plicnici, která brání toku krve do plic a cyanózy. Cyanóza se navenek projevuje modrou kůží a je způsobena neschopností plic okysličovat krev pro systémový oběh. Připomeňme v této souvislosti, že Fallotova tetralogie je pojmenována podle francouzského lékaře **Étienne-Louis A. Fallota** (1850–1911), profesora patologické anatomie na univerzitě v Marseille, který ji jako první na světě popsal.

Helen Taussigová hodila oběma mužům do tváře pomyslnou vědeckou rukavici. Thomas o tom ve své autobiografii napsal, že „*tento problém nelze popsat slovy, snad jen pomocí vysoce technických termínů*“. Potřeboval několik návštěv sbírky defektů srdce v budově patologie, než pochopil celý rozsah toho, o co se měli s doktorem Blalockem pokusit.

Již zmíněný **Sherwin B. Nuland** ve své knize hovoří o tom, že problém zpracování technických podrobností navrhované operace byl přenechán Vivieni Thomasovi. Ten dělal jeden pokus za druhým, dokud nezdokonalil metodu vytvoření anastomózy, která odkládala krev z podklíčkové tepny do plicní. Protože podklíčková tepna je hlavní vyžívající tepnou paže, potřeboval doložit, že tento odklon nezpůsobí invaliditu. Dokázal to během operací provedených přibližně na 200 psech. Krev byla částečně odkloněna do plic z toku aorty do podklíčkové tepny umělým kanálem do pulmonální tepny. Bylo však jasné, že teprve po první pokusné operaci skutečného pacienta se ukáže, zda toto zvýšení proudění krve do plic bude dostatečné a pomůže „modrým dětem“.

Tato skutečná pacientka se objevila dříve, než na ní byl chirurgický tým připraven. Během roku experimentování docházelo u mnoha dětských případů doktorky Taussigové k trvalému zhoršování. Jedním z těchto případů byla jedenáctiměsíční **Eileen Saxonová**, která natolik zmodrala, že přežívala pouze díky kyslíkovému stanu (vážila pouhé 4,5 kg, což bylo méně, než vážila většina operovaných pokusných psů).

Doktorka Taussigová tehdy požádala Blalocka, zda by byl ochoten ji vzít jako svého prvního pacienta a on souhlasil: „*Ano, to je přesně ten typ dítěte, na kterém by se to mělo zkoušet. Neděláš novou operaci na někom, kdo je na tom relativně dobře – nová operace se dělá u pacienta, který má bez ní nulovou šanci na přežití*“.

Thomasovi doktor Blalock nařídil, aby měl všechny laboratorní nástroje a šicí materiály připravené na operaci během dvou příštích týdnů. Do té doby neprovedl Blalock ani jeden pokus na psovi – pouze u několika Thomasovi asistoval. Plánoval, že jich několik udělá sám, ale stav malé Eileen se v průběhu několika dalších dnů prudce zhoršoval, takže už na ně nezbyl čas.

Ona památná operace se uskutečnila 29. listopadu 1944 a sluší se připomenout i jména dvou mimořádně zručných asistentů – **William Longmire** (hlavní rezident na chirurgii) a **Denton Cooley**, který zde byl na nemocniční praxi. Profesor Blalock požádal, aby se do operačního sálu dostavil také Vivien Thomas. Když dorazil, postavil se na stoličku za profesora, ale pro Blalocka to nebylo dost blízko. Musel se přitáhnout ještě blíže, až se jeho tělo s dlouhýma nohami naklánělo k operačnímu stolu natolik blízko, že viděl stejně dobře každý detail jako chirurgický tým. S pomocí dvou skvělých asistentů a věci znalého Thomase vybudoval Blalock onoho rána svůj první umělý kanál. Helen Taussigová celé operaci přihlížela.

Stav dítěte po náročné operaci se postupně zlepšoval. Zásluhu na tom měly především doktorka Helen Taussigová a její kardiologická spolupracovnice **Ruth Whittemoreová**, které u Eileenina lůžka trávily doslova celé dny a noci. Koncem druhého pooperačního týdne již bylo jasné, že přežije. Další operované děti již byly starší než Eileen a výsledky byly velmi dobré. Do 1. listopadu 1945 se nové operaci podrobilo 55 pacientů a do 30. prosince 1950 zavedli Blalock a jeho partneři umělý kanál celkem 1 037 dětem. Míra úmrtnosti, původně 29 %, klesla pod 5 %. Klinika byla doslova zaplavena dětmi nejen z USA, ale z celého světa. Helen Taussigová a Alfred Blalock byli zváni na různé světové kliniky, kde společně úspěšně přednášeli o svých operacích „modrých dětí“.

Doplňme ještě, že v roce 2004 byl natočen v USA film nazvaný *Něco, co stvořil Bůh*, který mapuje životní osudy a dílo právě Alfreda Blalocka. Film režíroval **Joseph Sargent** a hlavní roli doktora Blalocka v něm ztvárnil **Alan Rickman**.

Mgr. Josef Švejnoha