KAZUISTIKY
V ANGIOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 3–4 Ročník 6 2019

GEUM

O svobodě

Studoval jsem Přírodovědeckou fakultu v druhé polovině 80. let minulého století. Hranice byly zadrátované, internet neexistoval a komunikace se zahraničním (myšleno pochopitelně zlým Západem) obtížná a pro obyčejného studenta prakticky vyloučená. Navíc už z principu podezřelá. Pamatuji se na krásnou historku, kdy se můj kantor Anton Markoš (tehdy relativně mladý buněčný biolog, dnes uznávaný docent teorie a filozofie přírodních věd) vracel ze stáže ze zahraničí. Na zahraniční univerzitě, s přístupem ke kopírce a především haldám u nás nedostupné odborné literatury, neváhal a kopíroval a kopíroval. Při návratu ze zahraničí domů pak na fakultu vezl po strop naplněné auto čímsi, co nám bylo dražší než všechno zlato světa. Málem ho na hranicích zavřeli v domnění, že hodlá podvrátit republiku distribucí exilové literatury... Odborný poklad dovezl, těžili z něj mnozí, kteří neměli šanci do zahraničí vyjet, neměli přístup k odborným zahraničním časopisům, výsledkům výzkumu...

Vzpomněl jsem si na tuto příhodu nedávno. V souvislosti s chystaným 30. výročím sametové revoluce. Občas slýchám názory, které říkají: „K čemu je nám nabytá svoboda cestovat, když na dovolenou v zahraničí stejně nemáme dost peněz? K čemu je nám dostatek zboží, které si nemůžeme dopřát?“

Ano, nemáme vše. Mnohé si nemůžeme dovolit a dopřát. Vždy bude někdo, kdo má více peněz a možností, než kdy budeme mít my. A řadu potřebných, užitečných či jen příjemných možností si musíme odepřít. Ale to se svobodou příliš nesouvisí. Myslím, že je potřebnější se ptát, **jak a k čemu chci svobodu využít.**

Domnívám se, že svoboda cestovat je krásným příkladem. Mnoho lidí dnes cestuje. Bohatí létají na Bahamy, ti méně bohatí jezdí do Chorvatska, Španělska, Bulharska a Tunisu. Často i lidé, kteří jsou bez práce a žijí ze sociálních dávek, si mohou dopřát vyrazit v létě k moři. Čechy potkáte ve Vídni, Madridu, Londýně i Pekingu. Zkuste se zeptat většiny nás, novodobých evropských nomádů, **proč** jsme vyrazili na cestu, jaký je důvod a cíl naší cesty. Nebudu napovídat, ale asi tušíte.

Na druhou stranu, z možností, které přinesla svoboda (např. pro vědu a medicínu), těží všichni. I ti, kdo o tom nemají ani tušení. Jejich lékař má svobodnou možnost číst i nejprestižnější odborné časopisy, navštívit mezinárodní konference (a když na to nemá peníze nebo čas, sledovat jejich výstupy na internetu), komunikovat a konzultovat s kolegy po celém světě. A každý z nás, pacientů, má svobodnou možnost si vybrat svého lékaře, třeba i podle toho, zda tak činí či nikoliv. Já osobně jsem za tyto možnosti vděčný.

S přáním hezkého podzimu

Karel Vízner
šéfredaktor

KAZUISTIKY V ANGIOLOGII

časopis pro angiology

Ročník 6., číslo 3–4/2019
ISSN 2336–2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

Redakce:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

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

Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

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

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

Ilustrační fotografie:
Shutterstock

Tisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.

Obsah

Editorial 1

Hana Brůhová
Asymptomatické aneuryzma podkolenní žíly jako zdroj plicní embolie 7

Josef Daněk, Tomáš Tůma, Tomáš Hnátek, Eva Krčová, Martin Malý, Miroslav Zavoral
Atrezie dolní duté žíly jako rizikový faktor tromboembolické nemoci 11

Lucie Štěpánková, Petra Přenosilová, Jan Baxa, Petr Duras
Cévní malformace v povodí arteria mesenterica superior jako neobvyklá příčina recidivujícího krvácení do trávicího traktu 15

Jan Tibitanzl
Případ infikovaného aneurysmatu abdominální aorty 21

Zpráva z akce
XXVII. slovenský angiologický kongres 24

Jana Hirmerová
Léčba žilní tromboembolické nemoci v onkologii 27

Karel Roztočil
80. narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc. 31

Nízkomolekulární hepariny u nádorových onemocnění 32

Aktuality z klinických studií
Rozsáhlá data z norského zdravotního registru potvrzují protinádorový potenciál warfarinu 34

Karolína Hlavatá
Vláknina a kardiovaskulární onemocnění 37

Sdělení z praxe
Petra Hyksová
Naše první zkušenosti se Sorelexem 41

Kapitoly z historie
Josef Švejnoha
Jean Baptiste Denis 42

Asymptomatické aneuryzma podkolenní žíly jako zdroj plicní embolie

Hana Brůhová

1. interní klinika a Kardiologická klinika, FN Plzeň

Souhrn

Kazuistika prezentuje málo častý nález aneuryzmatu podkolenní žíly, jehož komplikací – přes dlouhodobě asymptomatický průběh – může být život ohrožující plicní embolie (PE). Důležité je pátrat po jejím zdroji v dolních končetinách i při absenci klinických symptomů žilní trombózy.

Klíčová slova

- **žilní aneuryzma**
- **žilní trombóza**
- **plicní embolie**

Summary

Pulmonary embolism caused by asymptomatic popliteal vein aneurysm

The case report presents a rare finding – an aneurysm of popliteal vein. Despite a long-term asymptomatic course of the aneurysm, a pulmonary embolism (PE) may be a life-threatening complication. It is important to search for its source in the lower limbs even in the absence of clinical symptoms of venous thrombosis.

Keywords

- **vein aneurysm**
- **deep vein thrombosis**
- **pulmonary embolism**

Brůhová, H. Asymptomatické aneuryzma podkolenní žíly jako zdroj plicní embolie. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 7–10, 2019.

Úvod

Tromboembolická nemoc žilního původu (TEN) patří k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním, její incidence se odhaduje na 100–200 případů na 100 000 obyvatel ročně. Na rozdíl od obvykle uváděných rizikových situací pro její vznik, jako je operace, úraz, imobilizace, případně malignity, představuje žilní aneuryzma celkem vzácné onemocnění. Může se jednat o náhodný nález v jakékoliv lokalizaci, nejčastěji však v oblasti dolních končetin, kde se aneuryzma podkolenní žíly ve čtvrtině až polovině případů manifestuje plicní embolizací.

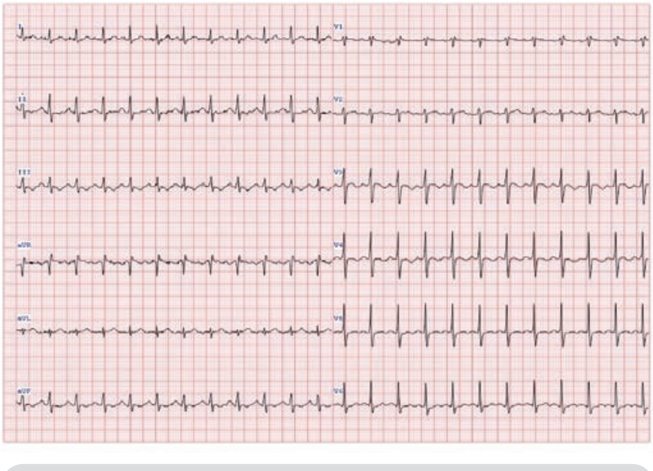
Kazuistika

Jedná se o 41letého fyzicky aktivního muže, povoláním mlynáře, vykonávajícího běžně i těžkou fyzickou práci spojenou s nošením břemen, nekuřáka s nadváhou (101 kg, 176 cm, BMI 32,6 kg/m^2). Anamnesticky nebyla známa žádná chronická onemocnění, muž se cítil vždy zcela zdráv, v rodinné anamnéze negoval závažná onemocnění včetně TEN.

K lékaři se dostavil 1. srpna 2017 pro recidivující a z hlediska intenzity progredující tlakovou bolest za sternem, spojenou s dušností (NYHA II–III) a mírnými palpitacemi. Potíže se objevily poprvé předchozí den a přicházely pouze při chůzi, v klidu byl zcela bez potíží. Na cílený dotaz negoval synkopu, dyspeptické potíže, infekční symptomatologii, bolest nebo otok dolních končetin v době vyšetření i v předchozích dnech, neabsolvoval žádnou mimořádnou fyzickou zátěž ani chirurgický výkon či úraz.

Klinický obraz byl vstupně lékařem příjmové ambulance hodnocen jako suspektní nestabilní angina pectoris, EKG křivka však nevykazovala specifické ischemické změny; byl přítomen inkompletní blok pravého Tawarova raménka, negativní vlna T ve svodech III a aVF při sinusové tachykardii o frekvencí 130/min (obr. 1) a hodnoty kardiomarkerů byly jen

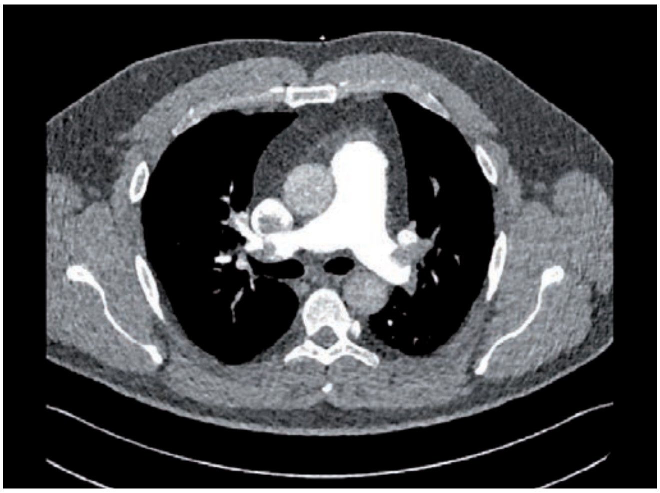
Obr. 1: Vstupní EKG křivka



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

(zdroj informací: archiv redakce)

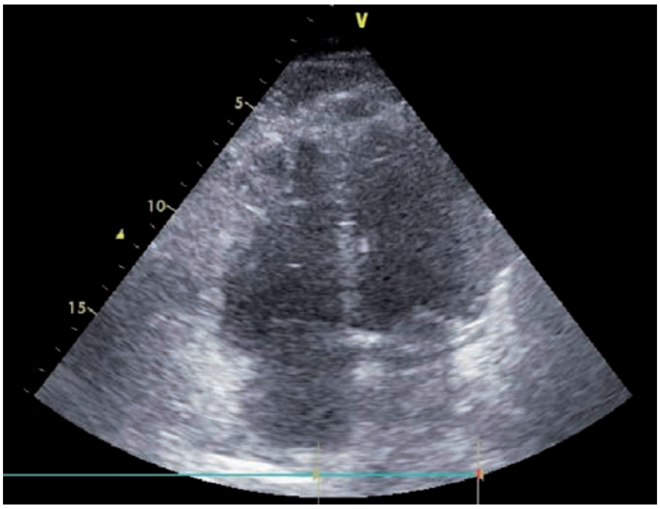
Obr. 2: CT angiografie plicnice s oboustrannou plicní embolií



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

lehce pozitivní (hs troponin T 52 ng/l, myoglobin negativní, NT-pro BNP 581 ng/l). Pro vysoce pozitivní hodnotu D-dimeru (více než 5 mg/l FEU) bylo indikováno provedení CT angiografie plicnice, kde byla popsána oboustranná plicní embolie – s výjimkou dolního laloku vlevo byly přítomny emboly ve všech lobárních, segmentárních i subsegmentárních větvích (obr. 2). Hemodynamické parametry při přijetí (krevní tlak 160/100 mmHg, tepová frekvence 130/min, saturace hemoglobinu kyslíkem 98 % bez inhalace kyslíku, dechová frekvence 20/min) nebyly alarmující, rizikovost byla vyhodnocena jako vyšší střední, echokardiografické vyšetření (obr. 3) popsalo středně těžkou dysfunkci a dilataci pravé komory (PK). Pacient byl přijat na monitorované lůžko, stav nebyl vstupně indikován k systémové trombolýze a byla zahájena i.v. antikoagulační léčba heparinem. Po několikahodinovém přechodném zlepšení stavu včetně zlepšení funkce PK došlo k opětovnému zhoršení ve smyslu progrese dysfunkce pravé komory, klidové dyspnoe s desaturací a hypotenzí, nereagující na tekutiny, proto bylo rozhodnuto o podání systémové trombolýzy (rtPA – Actilyse v obvyklé dávce 100 mg) s promptním efektem a rychlou

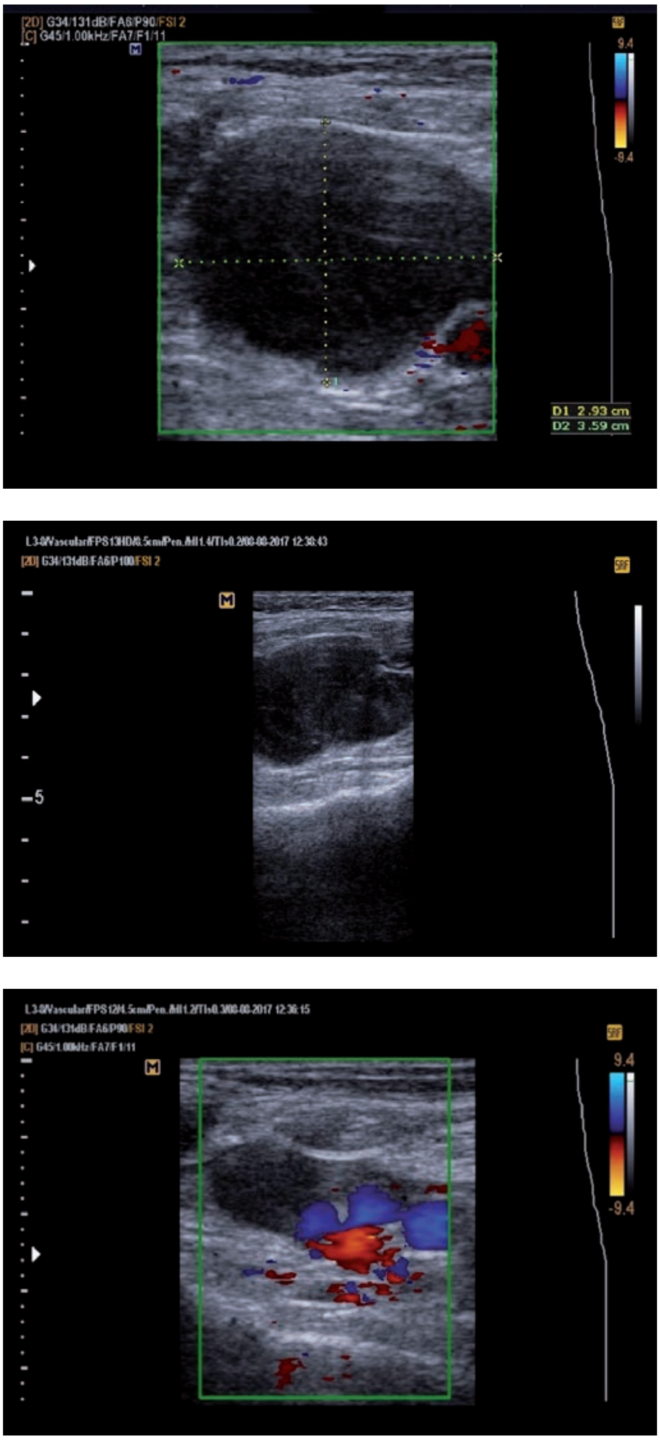
Obr. 3: Echokardiografické vyšetření, středně těžká dysfunkce a dilatace pravé komory



Zdroj obrázku: Kardiologická klinika FN Plzeň

hemodynamickou stabilizací. V rámci pátrání po zdroji plicní embolie při absenci jakékoliv symptomatologie ze strany dolních končetin byla sonograficky diagnostikována žilní trombóza levé dolní končetiny, lokalizovaná do hlubokých žil bérce, malé safény a objemného sakulárního aneuryzmatu podkolenní žíly, lokalizovaného na úrovni inzerce malé safény, dosud asymptomatického, diametru 3 až 3,5 cm. (obr. 4, 5, 6). Nález potvrdilo cílené CT vyšetření žilního systému dolních končetin a stav byl indikován k elektivnímu chirurgickému řešení (obr. 7).

Obr. 4, 5, 6: Sonografické zobrazení aneuryzmatu podkolenní žíly

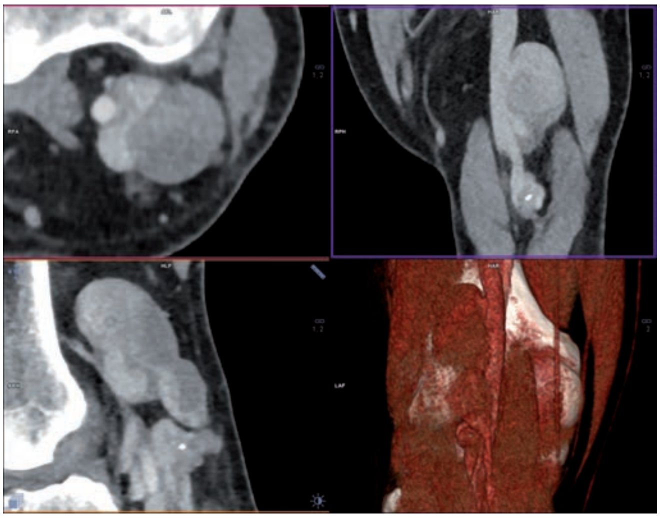


Zdroj obrázku: Angiologická ambulance 1.interní kliniky FN Plzeň.

Zdroj obrázku: Angiologická ambulance 1.interní kliniky FN Plzeň.

Zdroj obrázku: Angiologická ambulance 1.interní kliniky FN Plzeň.

Obr. 7: CT angiografie žilního systému dolní končetiny



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Další hospitalizace proběhla bez komplikací a po nastavení perorální antikoagulační léčby warfarinem byl pacient v uspokojivém stavu propuštěn.

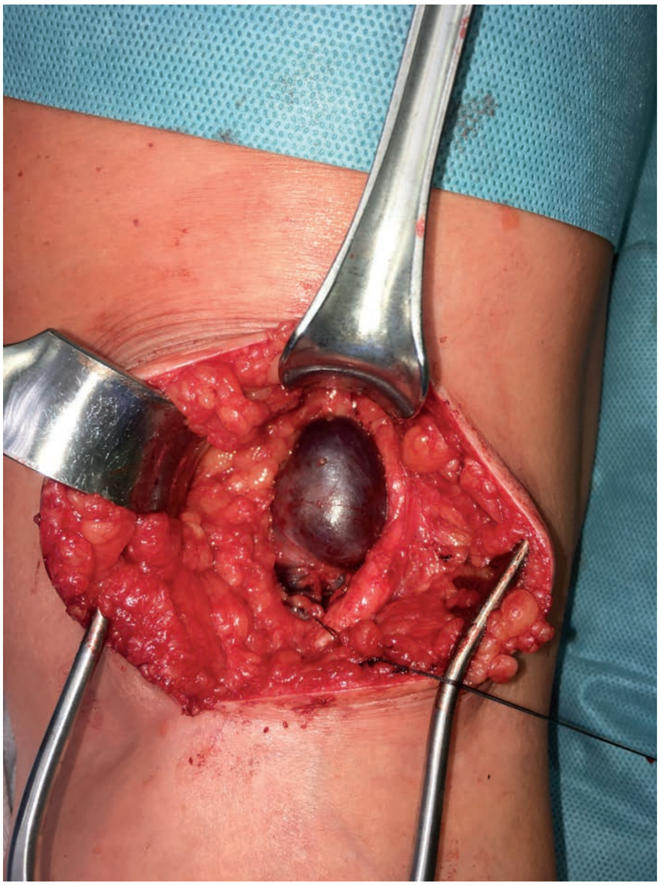
Za hospitalizace byla diagnostikována i dosud neléčená arteriální hypertenze a dyslipidemie s jaterní steatózou až steatofibrózou. Byla zahájena farmakoterapie arteriální hypertenze a dietní opatření. Při ambulantní kontrole po třech měsících však byl zjištěn výrazný nárůst hmotnosti (až 112 kg, BMI 36,2 kg/m²), kterou pacient uváděl do souvislosti jednak s omezením pracovní, a zejména fyzické zátěže, jednak přiznával nárůst konzumace piva. Současně byla diagnostikována progrese hodnot krevních lipidů (tab. 1), proto byl pacient znovu edukován v dietních a životosprávných opatřeních a byla zahájena léčba fibrátem. Vyšetření genetiky trombofilních stavů bylo negativní, stejně tak výsledky základního onkoscreeningu.

Tab. 1: Vývoj lipidogramu

	srpen 2017	listopad 2017	září 2018
P/S cholesterol (mmol/l)	4,99	**12,3**	**5,49**
P/S TAG (mmol/l)	**4,46**	**30,15**	**2,87**
P/S HDL-cholesterol (mmol/l)	**0,93**	1,04	1,17
qS LDL-cholesterol (mmol/l)	2,03	chyloz.	**3,02**
qS non-HDL-cholesterol (mmol/l)	**4,1**	**11,3**	**4,3**
qS index log (TAG/HDL)	**0,68**	**1,46**	**0,39**
P/S Apo A-I (g/l)			1,52
P/S Apo B (g/l)			**1,14**
qS Apo B/Apo A-I			0,8

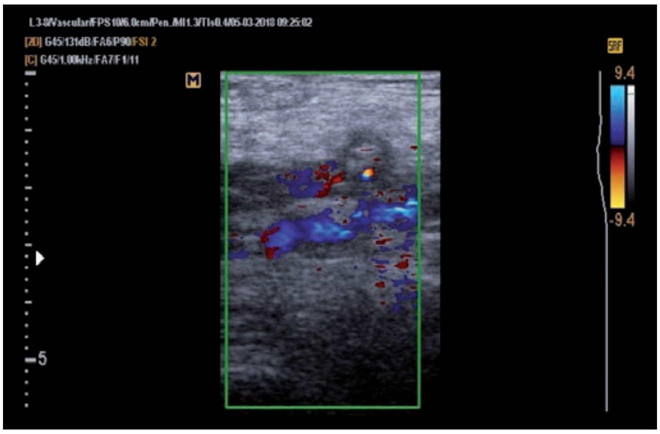
TAG – triacylglyceroly, Apo A-I – apolipoprotein A-I, Apo B – apolipoprotein B

Obr. 8: Chirurgické řešení aneuryzmatu podkolenní žíly



Zdroj obrázku: Chirurgická klinika FN Plzeň

Obr. 9: Sonografie podkolenní žíly po resekci aneuryzmatu



Zdroj obrázku: Angiologická ambulance I.interní kliniky FN Plzeň.

S časovým odstupem po normalizaci echokardiografického nálezu a parciální resorpci trombotické obturace byla v lednu 2018 (obr. 8) při zavedení dočasného kaválního filtru provedena chirurgická resekce aneuryzmatu s nekomplikovaným průběhem a po zhojení operační rány a při příznivém sonografickém nálezu se pacient vrátil ke své původní práci a běžné fyzické aktivitě. Prozatím zůstává na antikoagulační léčbě a je dále sledován v naší angiologické ambulanci. Nejsou přítomny známky potrombotického syndromu, zůstává jen malý reziduální nález nerovností v původně trombotizovaných žilách, jizva v podkolení je z hlediska estetického i funkčního vyhovující (obr. 9, 10).

Obr. 10: Lokální nález tři měsíce po operaci

Zdroj obrázku: Angiologická ambulance I. interní kliniky FN Plzeň.

Při farmakoterapii byly normalizovány hodnoty krevního tlaku a uspokojivě korigována porucha lipidového metabolismu. Při dobré spolupráci pacienta se podařilo rovněž úspěšně zredukovat hmotnost na 98 kg, tedy o cca 14 kg v průběhu jednoho roku.

Diskuse

Hlubokou žilní trombózu v oblasti dolních končetin je možno považovat za obvyklý nález u pacientů s plicní embolií, přestože u části nemocných s plicní embolií není její zdroj zjištěn. Žilní aneuryzma v žádné z lokalizací, a tedy ani v oblasti dolních končetin, kde je relativně nejčastější, není frekventním nálezem, jednotlivými autory jsou popisovány jednotky případů ročně, např. Gillespie et al. uvádí 30 případů za 22 let. Žilní aneuryzma nemusí způsobovat svému nositeli žádné potíže, i když v retrospektivních pracích bývá udávána přítomnost otoku či bolesti končetiny,[5] může být diagnostikováno zcela náhodně při vyšetření dané oblasti z jiné indikace anebo se může při dlouhodobě bezpříznakovém průběhu manifestovat tromboembolickou komplikací s různě závažným klinickým obrazem včetně fatální plicní embolie,[4] popsána byla i paradoxní embolie do CNS s rozsáhlou ischemií při otevřeném foramen ovale.[6] Základním a zásadním vyšetřením je jistě ultrasonografie, upřesnění z hlediska lokalizace či souvisejících struktur přinese počítačová tomografie, případně vyšetření magnetickou rezonancí.

Nejčastějším léčebným řešením žilního aneuryzmatu dolní končetiny je chirurgický přístup,[1,2] řídce je udávána možnost endovaskulárního řešení, které není v této indikaci standardem. Žilní aneuryzma v jiných lokalizacích jsou obvykle pouze sledována, stejný postup je volen u malého (do 20 mm) a asymptomatického aneuryzmatu žíly dolní končetiny, resp. podkolenní žíly.[3]

U prezentovaného pacienta jsme vzhledem k rozsahu aneuryzmatu a jeho tromboembolické komplikaci volili jako nejvhodnější chirurgické řešení.

Závěr

Přestože žilní aneuryzma v oblasti dolních končetin nepatří k frekventním nálezům, může být i přes dlouhodobě bezpříznakový průběh příčinou život ohrožující komplikace, nejenom jako potenciální zdroj krvácení při ruptuře, ale jako zdroj rozsáhlé plicní embolizace. U našeho pacienta kromě aneuryzmatu podkolenní žíly nebyl nalezen jiný rizikový faktor pro vznik tromboembolie ani vrozená koagulační porucha.

Literatura

1. Teter, K. A., Maldonado, T. M., Adelman, M. A. A systematic review of venous aneurysms by anatomic location. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 6, 3: 408–413, 2018.
2. Opatrný, V., Šulc, R., Moláček, J. et al. Aneuryzma vena poplitea. Rozhl Chir 96, 2: 88–91, 2017.
3. Sandstrom, A., Reynolds, A., Jha, P. Popliteal vein aneurysm: A rare cause of pulmonary emboli. Ann Vasc Surg 38: 315, 2017.
4. Marquez, K., Potu, K. C., Laurich, C., Lamfers, R. Pulmonary embolism caused by popliteal vein aneurysm: A case report. S D Med 70, 3: 123–125, 2017.
5. Gillespie, D. L., Villavicencio, J. L., Gallagher, C. et al. Presentation and management of venous aneurysms. J Vasc Surg 26, 5: 845–852, 1997.
6. Willinek, W. A., Strunk, H., Born, M. et al. Popliteal venous aneurysm with paradoxical embolization in a patient with patent foramen ovale. Circulation 104, 12: e60–e61, 2001.

MUDr. Hana Brůhová
1. interní klinika FN Plzeň
Kardiologická klinika FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: bruhova@fnplzen.cz

Atrezie dolní duté žíly jako rizikový faktor tromboembolické nemoci

Josef Daněk[1], Tomáš Tůma[2], Tomáš Hnátek[1], Eva Krčová[1], Martin Malý[1], Miroslav Zavoral[1]

[1]Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha, kardiologické oddělení
[2]Radiodiagnostické oddělení, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Atrezie dolní duté žíly je vzácným jevem, jehož prevalence v obecné populaci nepřesahuje 1 %. V selektované populaci zejména mladých pacientů (pod 30 let) s idiopatickou ileofemorální trombózou je výskyt podstatně vyšší (až 5 %). Příčina může být kongenitální či na podkladě intrauterinní či peripartální trombózy. Předkládáme kazuistiku pacienta s idiopatickou low risk plicní embolií na podkladě trombózy vena iliaca interna při následně verifikované atrézii dolní duté žíly. Jedná se o typickou klinickou manifestaci tromboembolické nemoci na podkladě kongenitální anomálie hlubokého žilního systému u mladého 23letého muže, dosud bez interních onemocnění, v rámci screeningu byly vyloučeny závažné trombofilní mutace, sonografie hlubokých žil dolních končetin bez průkazu flebotrombózy, následná CT flebografie verifikovala atrézii vena cava inferior s nejčastějším typem kolateralizace tzv. vnitřní cestou (lumbální a interkostální žíly ústící do v. azygos a hemiazygos). Součástí sdělení je diskuse dostupných literárních dat stran délky, druhu antikoagulační léčby a prevence rekurence onemocnění.

Klíčová slova

- **hluboká žilní trombóza**
- **plicní embolie**
- **atrezie dolní duté žíly**

Summary

Inferior vena cava atresia (IVCA) as a risk factor for thromboembolic disease

Inferior vena cava atresia (IVCA) is rare in general population. Its prevalence is not higher than 1%. But the prevalence is much higher (about 5%) in selected population, mainly in young men (under the age of 30) presenting with idiopathic deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The cause of IVCA is either congenital or based on intrauterine or peripartum thrombosis. We are presenting a case report of a patient with idiopathic low-risk pulmonary embolism. Thrombosis of internal iliac vein based on IVCA was verified as the source of embolism. It is possible to say, that this is a typical clinical manifestation of thromboembolic disease, because of the congenital abnormality of deep vein system. The patient is a young 23-year-old man with absence of severe internal diseases, major thrombophilias were ruled out by screening and duplex sonography ruled out deep venous thrombosis of lower extremities. Finally, CT phlebography verified the most common type of collateralisation by the so-called internal pathway (lumbar and intercostal veins leading to the vena azygos and hemiazygos). We are also presenting a discussion of literature-based data for duration, form of anticoagulant treatment and prevention of recurrence of the deep vein thrombosis.

Keywords

- **deep vein thrombosis**
- **pulmonary embolism**
- **inferior vena cava atresia**

Daněk, J., Tůma, T., Hnátek, T., Krčová, E., Malý, M., Zavoral, M. Atrezie dolní duté žíly jako rizikový faktor tromboembolické nemoci. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 11–14, 2019.

Úvod

Atrezie dolní duté žíly (IVCA) patří mezi vzácné vrozené abnormity. Její prevalence se v obecné populaci odhaduje mezi 0,0005 % až 1 %.[1] Nicméně v selektované skupině pacientů s idiopatickou ileofemorální žilní trombózou podstupujících trombolytickou léčbu je odhadovaná prevalence až 5,5 %.[2] Příčina není uspokojivě objasněna. Nejčastěji se předpokládá porucha v období 6.–8. týdne embryonálního vývoje, kdy dochází k formování, regresi a srůstu tří párových žil (postkardinálních, subkardinálních a suprakardinálních) v jeden pravostranný žilní systém. Další možnou příčinou IVCA popisovanou v literatuře je intrauterinní či peripartální trombóza dolní duté žíly či ileofemorálního segmentu.[3] Vzhledem k dostatečné ka-

pacitě kolaterálního řečiště jsou pacienti velmi často asymptomatičtí, prvním klinickým projevem atrezie dolní duté žíly často bývá právě idiopatická hluboká žilní trombóza či plicní embolie.

Kazuistika

23letý pacient, dosud bez interních onemocnění, byl referován na centrální příjem pro nově vzniklou námahovou dušnost doprovázenou bolestí na hrudníku při nádechu. Počátek obtíží popisoval o den dříve po fyzické námaze (jízda na koloběžce), klidovou dušnost neudával, negoval synkopu či prekolapsový stav. Při přijetí do nemocnice měl normální krevní tlak, saturace hemoglobinu kyslíkem 95 %. Na vstupním EKG byl přítomen sinusový rytmus 92/min, kompletní blokáda pravého Tawarova raménka a negativní T vlna ve svodech V1–3. V rámci základního biochemického vyšetření byla zjištěna pozitivita D-dimerů a elevace vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT): D-dimer 5,53 mg/l (0,02–0,23), hsTnT 47 ng/l (0–14), dále lehká elevace CRP 15 mg/l (0–5). Ostatní parametry nevykazovaly odchylku od normy. Následně provedená CT angiografie plicnice potvrdila oboustrannou plicní embolizaci do lobárních a segmentárních větví. Riziková stratifikace dle PESI skóre odpovídala třídě I (23 bodů), tedy velmi nízké 30denní mortalitě. Na lůžkovém oddělení byla zahájena nekomplikovaná antikoagulační léčba rivaroxabanem v obvyklém dávkování.

Obr. 1–4: CT rekonstrukce pánevního řečiště

Zdroj obrázku: Radiodiagnostické oddělení, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Zdroj obrázku: Radiodiagnostické oddělení, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Zdroj obrázku: Radiodiagnostické oddělení, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Zdroj obrázku: Radiodiagnostické oddělení, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Před propuštěním bylo doplněno echokardiografické vyšetření, které prokázalo pouze hraniční velikost pravé komory s dobrou systolickou funkcí, nebyly přítomny známky plicní hypertenze. V rámci pátrání po zdroji embolizace byla před propuštěním do domácího ošetřování provedena duplexní sonografie hlubokého žilního systému dolních končetin. Dilatovaná levostranná vena iliaca interna se zbytkovým nástěnným trombem se jevila jako možný zdroj embolizace. Ambulantní cestou byla realizována následující vyšetření.

Trombofilní screening: vyloučeny tyto hlavní trombofilní stavy: mutace faktoru V a II, deficit proteinu S, ATIII, zvýšená hladina faktoru VIII, pozitivita antifosfolipidových protilátek. Opakovaně zjištěna snížená hladina proteinu C. Hematologem byla doporučena kontrola proteinu C v čase, antikoagulační léčba rivaroxabanem po dobu minimálně 12 měsíců.

Vzhledem k nejasným poměrům v pánevním úseku hlubokého žilního systému jsme přistoupili k provedení CT flebografie (obr. 1–4). Tato ozřejmila atrezii dolní duté žíly s patrnou četnou kolateralizací v retroperitoneu, běžící převážně po ventrální kontuře obou psoatů a dále silnější prevertebrální žilní spojky. V zobrazitelném rozsahu již nebyly zachyceny známky žilní trombózy, pouze varikózní rozšíření vena iliaca interna vlevo. Tepenný systém nevykazoval odchylky od normy, taktéž nález na viscerálních orgánech byl v mezích normy, nebyly zachyceny ložiskové změny maligní povahy.

Patrná je prakticky kompletní aplazie dolní duté žíly. Pravostranná vena iliaca je drénovaná do reziduální stopky dolní duté žíly, která je dále drénovaná do široké ascendentní pravostranné lumbální žíly (obr. 1). Levostranná vena iliaca je drénovaná do pravé i levé ascendentní lumbální žíly (obr. 2 a 3). Obě lumbální žíly jsou následně drénované do širokých v. azygos a hemiazygos (obr. 1). Renální žilní systém je drénován přes široké kolaterály převážně do lumbárních žil (obr. 4) široký je i portální systém, zde nelze vyloučit přítomnost zkratů.

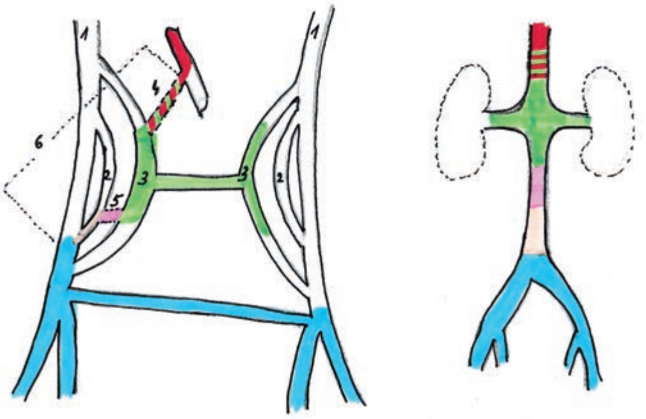
Na základě výše uvedených poznatků byla při nejbližší ambulantní kontrole rozšířena osobní a rodinná anamnéza. Cíleně jsme pátrali po výskytu idiopatické žilní trombózy či plicní embolie u nejbližších příbuzných, dále jsme se dotazovali na peripartální komplikace. Nicméně žádný z výše uvedených rizikových faktorů nebyl potvrzen. Kontrolní hladina D-dimerů po šesti měsících aktivní antikoagulační léčby byla již normální (0,04 mg/l). Antikoagulační léčba rivaroxabanem je nemocným dobře tolerována. V plánu je její pokračování minimálně po dobu 12 měsíců od průkazu plicní embolizace. Nemocný bude i dále sledován prostřednictví angiologické poradny Interní kliniky ÚVN.

Diskuse

Embryogeneze

Formování dolní duté žíly v rámci embryonálního vývoje je komplexní proces. Na jejím formování se během vývoje podílí několik žilních systémů, funkčních pouze po přechodnou dobu. Na mediální straně mesonefros vznikající vv. subcardinales ústí do vv. cardinales posteriores. Vv. subcardinales mezi sebou anastomózují a postupně ztrácí spojení s vv. cardinales posteriores. V. subcardinalis dextra kraniálně vúsťuje do jaterních sinusoid a tvoří v. cava inferior primitiva, která postupně nabývá na funkčním významu, což vede k zániku vv. cardinales posteriores. Vv. supracardinales se zakládají v 6.–7. týdnu. Kaudálně anastomózují s vv. subcardinales posteriores, pravostranná anastomóza se později stane přímým pokračováním primitivní dolní duté žíly. Pravostranný úsek v. supracardinalis mohutní a vytváří kaudální úsek v. cava inferior.[4]

Obr. 5: Vývoj dolní duté žíly[4]



podle Malínský, J., Lichnovský, V. Přehled embryologie člověka v obrazech, volně adaptováno autorem

Legenda: 1 – vv. cardinales posteriores, 2 – vv. supracardinales, 3 – vv. subcardinales, 4 – hepatokardiální kanál s anastomózou s vv. subcardinales, 5 – anastomóza supra-subkardinální, 6 – vena cava inferior primitiva

Porucha vzniku hepatosubkardinální anastomózy vede k infrahepatálnímu přerušení dolní duté žíly, která dále pokračuje jako v. azygos, infrarenální úsek dolní duté žíly je normální. Krevní tok ze subrenálního úseku pokračuje venou azygos do horní duté žíly a dále pravé síně (u 0,6–2 % pacientů s jinými kardiovaskulárními vývojovými vadami, 0,3 % jinak zdravých jedinců). Absence infrarenálního úseku dolní duté žíly je extrémně vzácná. Jako příčina se popisuje dysgeneze pravé suprakardinální žíly. Což však zcela nevysvětluje absenci vv. cardinales posteriores, jako základu nejdistálnějšího úseku dolní duté žíly. Jiným možným mechanismem může být intrauterinní nebo perinatální trombóza infrarenálního úseku dolní duté žíly.[3]

Prokoagulační stav

Provádění trombofilního screeningu je zavedenou součástí diagnostického algoritmu zejména u mladých pacientů s idiopatickou žilní trombózou. Výsledek screeningu má dopad na další management pacientů stran trvání antikoagulační léčby, rozsahu sekundární prevence a dalšího sledování. U pacientů s IVCA je trombofilní screening pozitivní až ve 44 %.[5] Nejčastěji je diagnostikována mutace faktoru V Leiden (10,1 %), následována mutací protrombinu (4,3 %) a deficiencí proteinu C/S (2,1 %) spolu s lupus anticoagulans (2,1 %). Ostatní trombofilní stavy nejsou ve screeningu četněji zachyceny.[6]

Klinická manifestace a stanovení diagnózy

Kongenitální anomálie dolní duté žíly jsou v naprosté většině případů asymptomatické a žilní tromboembolismus bývá první manifestací. Usuzuje se na počátek formování trombu v ano-

mální dolní duté žíle s následným sestupem do žil pánve a dolních končetin. Tomu odpovídá abdominální a bederní bolest v počátcích onemocnění a až následný rozvoj symptomů typických pro hlubokou žilní trombózu dolních končetin.[6] Část nemocných uvádí počátek obtíží po větší fyzické námaze. Zde lze usuzovat na možné zvýraznění žilní stázy v anomálním řečišti při náhle zvýšené potřebě žilního odtoku.[7] Většina pacientů je prvotně vyšetřena duplexní sonografií s navazujícím zobrazením pomocí CT venografie. V poslední době je CT nahrazováno magnetickou rezonancí ve snaze redukovat radiační zátěž a také pro přesnější informace o rozsahu trombózy a morfologii hlubokého žilního systému.[8]

Management pacientů

Literární evidence stran doporučení formy a zejména délky léčby plicní embolie a hluboké žilní trombózy u těchto pacientů je omezená a opírá se o kazuistická sdělení. Je možno usoudit na bezpečnou a účinnou trombolytickou léčbu zejména ileofemorální trombózy. Tato lokalizace je spojena s vyšším rizikem rozvoje potrombotického syndromu a pozdějšími komplikacemi ve smyslu pokročilé chronické žilní nedostatečnosti. Ganguli at al. popisují úspěšnou trombolytickou léčbu ileofemorální trombózy šesti pacientů s následně verifikovanou IVCA.[9] Na trombolytickou léčbu navazovala perorální antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K (VKA), průměrné sledování po výkonu činilo 25,8±20,2 měsíců, bez recidivy hluboké žilní trombózy či rozvoje potrombotického syndromu. Kazuistická sdělení se taktéž týkají kombinace trombolytické léčby a endovaskulární terapie s implantací stentů. Tato se jeví vhodnou alternativou pro mladé pacienty s vysokým rizikem rozvoje potrombotického syndromu a nízkým rizikem krvácivých komplikací, při současně přítomné reziduální stenóze hlubokého žilního systému po provedené trombolýze.[10] Rešerše autorů Pozzi at al. se zabývala kazuistickými sděleními o hluboké žilní trombóze u pacientů s IVCA v anglicky psané literatuře od roku 1988 do 2015.[6] Celkem práce popisuje 188 případů, z nichž většina byla léčena konzervativně plnou antikoagulační léčbou. Nefrakciovaným heparinem bylo léčeno 35,2 % nemocných, následně LMWH podáván 22,1 %, blíže neurčená antikoagulační léčba byla podávána u 20 % pacientů. Invazivní řešení zahrnovalo zejména protetický bypass (11,7 %), trombolýzu obdrželo 8,4 % nemocných, jen minimum bylo léčeno chirurgickou trombektomií (1,9 %) či implantací kaválního filtru (0,6 %).

Antikoagulační léčba byla ve většině případů dlouhodobá (více než 12 měsíců) až celoživotní (71,8 %) doplněná o kompresní terapii. U 11 nemocných (5,8 %) byla antikoagulace ukončena po šesti měsících, u 8 (4,4 %) po 12 měsících. Recidiva hluboké žilní trombózy nebyla po vysazení antikoagulace popisována. Stran formy antikoagulace byly ve většině případů podávány antagonisté vitaminu K, ve dvou případech byli nemocní léčeni inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban a apixaban).

Závěr

Závěrem lze říci, že IVCA je vzácnou, ve většině případů kongenitální abnormitou, která je spojena s vyšším výskytem tromboembolické nemoci, zejména u mladších pacientů, bez jiných zjevných rizikových faktorů. Nemocní jsou indikováni k plné antikoagulační léčbě, především antagonisty vitamínu K s narůstajícím podílem přímých antikoagulancií. Léčba je indikována minimálně po dobu 3–6 měsíců, ve většině popisovaných případů spíše 12 měsíců a zejména v kombinaci s dalším rizikovým faktorem (nejčastěji mutace faktoru V) je tato léčba dlouhodobá až celoživotní. Sekundární profylaxe tromboembolismu je plně indikována, důraz je kladen na režimová opatření, užití elastické komprese dolních končetin a v rizikových situacích farmakologické profylaxe.

Literatura

1. Sneed, D., Hamdallah, I., Sardi, A. Absence of the retrohepatic inferior vena cava: what the surgeon should know. Am Surg 71, 6: 502–504, 2005.
2. Beran, S. Lokální trombolytická terapie u pacientů s vrozenou agenezí dolní duté žíly. XVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno, 2009.
3. Ramanathan, T., Hughes, T. M., Richardson, A. J. Perinatal inferior vena cava thrombosis and absence of the infrarenal inferior vena cava. J Vasc Surg 33, 5: 1097–1099, 2001.
4. Malínský, J., Lichnovský, V. Přehled embryologie člověka v obrazech. Výukový portál Lékařské fakulty. Univerzita Palackého v Olomouci, 2015.
5. Rogers, A., Moloney, M. A., O´Donnell, D. H. et al. Deep venous thrombosis in a patient with atresia of the infrarenal inferior vena cava. J Vasc Interv Radiol 21, 5: 754–756, 2010.
6. Pozzi, A., El Lakis, M. A., Chamieh, J. et al. The typical presentation spectrum of deep vein thrombosis associated with inferior vena cava malformations. Thrombosis, 2016.
7. Lambert, M., Marboeuf, P., Midulla, M. et al. Inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis: 10 patients and review of the literature. Vasc Med 15, 6: 451–459, 2010.
8. Paddock, M., Robson, N. The curious case of the disappearing IVC: a case report and rewiew of the aetiology of inferior vena cava agenesis. J Radiol Case Rep 8, 4: 38–47, 2014.
9. Ganguli, S., Kalva, S., Oklu, R. et al. Efficacy of lower-extremity venous thrombolysis in the setting of congenital absence or atresia of the inferior vena cava. Cardiovasc Intervent Radiol 35, 5: 1053–1058, 2012.
10. Dean, S. M., Tytle, T. L. Acute right lower extremity iliofemoral deep venous thrombosis secondary to an anomalous inferior vena cava: a report of two cases. Vasc Med 11, 3: 165–169, 2006.

MUDr. Josef Daněk
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
Kardiologické oddělení
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: josef.danek@uvn.cz

Cévní malformace v povodí arteria mesenterica superior jako neobvyklá příčina recidivujícího krvácení do trávicího traktu

Lucie Štěpánková[1], Petra Přenosilová[1], Jan Baxa[2], Petr Duras[2]

[1] 1. interní klinika, FN Plzeň

[2] Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň

Souhrn

Krvácení do gastrointestinálního traktu je častým problémem, se kterým se setkávají internisté i chirurgové v denní praxi. Zdroj lze obvykle detekovat při endoskopickém vyšetření (gastroskopie, respektive koloskopie). Někdy však příčina krvácení není z běžného vyšetření jasná nebo může být zaměněna za jiné onemocnění. Pak je nutné další podrobné vyšetření.

Autoři prezentují případ 78leté ženy s recidivujícím krvácením do trávicího traktu manifestovaném hematemezou a melénou, pro které byly nutné opakované krevní převody. Gastroskopické vyšetření prokázalo těžkou hemoragickou gastropatii, která byla v úvodu hodnocena jako kongestivní gastropatie při portální hypertenzi. Následné podrobné vyšetření však portální hypertenzi vyloučilo a jako příčina krvácení byla dle CT angiografie zjištěna rozsáhlá cévní malformace v povodí horní mezenterické tepny s četnými spojkami do portální žíly. Vzhledem k rizikovosti nemocné byla jako metoda první volby zvolena selektivní embolizace větví pankreatických arkád. Pro nedostatečný efekt a pokračující anemizaci byla následně doplněna ještě embolizace pravé gastrické tepny s dobrým angiografickým efektem. Po výkonu byla pacientka v dobrém stavu bez známek pokračujícího krvácení. Nicméně v dalším průběhu došlo opět k recidivě krvácení, vzhledem k rozsahu nálezu a otevření nových spojek nebylo možné provedení radiointervenčního výkonu a rovněž chirurgické řešení nebylo indikováno, protože by ve svém důsledku znamenalo mutilaci nemocné. Dále bylo postupováno konzervativně. V současné době je v péči pracoviště v místě bydliště. Její další prognóza je nepříznivá.

Klíčová slova

- krvácení do trávicího traktu
- hemateméza
- meléna
- cévní malformace,
- elektivní embolizace

Summary

Vascular malformation in the catchment area of arteria mesenterica superior as an unusual cause of recurrent bleeding into the digestive tract

Gastrointestinal bleeding is a common problem encountered by internists and surgeons in daily practice. The source of haemorrhage can usually be detected during endoscopic examination (gastroscopy or colonoscopy). Sometimes, however, the reason of it is not clear from standard examinations or can be confused with another illness and then further detailed examinations are necessary.

The authors present a case of a 78-year-old woman with recurrent bleeding into the gastrointestinal tract manifested by haematemesis and melena, requiring repeated blood transfusions. The gastroscopic examination revealed severe haemorrhagic gastropathy, which was initially evaluated as congestive gastropathy in portal hypertension. Subsequent detailed examination however excluded portal hypertension and, as a cause of haemorrhage, extensive vascular malformation in the catchment of upper mesenteric artery with numerous connectors in the portal vein was found in CT angiography. Because of the risk of surgery in this patient, the selective embolisation of pancreatic arcades was chosen as the first choice method. Due to insufficient effect and continued anemisation, the embolisation of the right gastric artery was thereafter supplemented with good angiographic effect. After the procedure, the patient was in good condition with no signs of ongoing bleeding. But continuing bleeding recurred during follow-up. Due to the extent of the finding and the opening of the new conjunctions, it was impossible to perform the radio-intervention procedure and the surgical solution was not indicated because it would lead to mutilation of the patient. The next procedure was conservative. Her prognosis is unfavourable.

Keywords

- gastrointestinal bleeding
- haematemesis
- melena
- vascular malformation
- selective embolisation

Štěpánková, L., Přenosilová, P., Baxa, J., Duras, P. Cévní malformace v povodí arteria mesenterica superior jako neobvyklá příčina recidivujícího krvácení do trávicího traktu. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 15–20, 2019.

Úvod

Krvácení do gastrointestinálního traktu je relativně častým problémem, se kterým se setkávají internisté i chirurgové v denní praxi. Může se projevovat několika způsoby. Jako hematemezu označujeme zvracení s příměsí krve, melénu charakterizuje přítomnost natrávené krve ve stolici. V těchto dvou případech je zdroj krvácení nejčastěji v horní části gastrointestinálního traktu (GIT). Při enteroragii nalézáme jasně červenou krev ve stolici, což svědčí s největší pravděpodobností pro původ v distální části GIT, méně často se jedná o rychlou pasáž střevního obsahu při masivním krvácení proximálně. Specifickou kategorií je okultní krvácení, které je pouhým okem neviditelné a lze jej detekovat pomocí speciálních testů.

Ke zjištění zdroje krvácení a upřesnění jeho lokalizace provádíme jako první endoskopická vyšetření (gastroskopie, respektive koloskopie). Někdy však důvod krvácení není z běžného vyšetření jasný nebo může být zaměněn za jiné onemocnění. Pak je nutné další podrobné vyšetření.

Kazuistika

Autoři prezentují případ 78leté ženy s recidivujícím krvácením do trávicího traktu manifestovaným hematemezou a melénou, pro které byly nutné opakované krevní převody (průměrně 6 ERD/týden).

Jednalo se pacientku s hypertenzní nemocí, od roku 2012 v pravidelném hemodialyzačním programu pro chronické renální selhání 5/5 dle KDOQI na podkladě nefrosklerózy, jinak interně nestonající. V anamnéze byl dále údaj o cholecystektomii a stav po operaci ramenního kloubu vpravo.

Nemocná byla v roce 2015 vyšetřena na hematologii pro makrocytární anemii se závěrem sekundární myelodysplastický syndrom se sníženým vstřebáváním železa. V březnu 2018 se u ní objevilo krvácení do trávicího traktu manifestované hematemezou a melénou s významnou anemizací s potřebou krevních převodů. Jako zdroj krvácení byla verifikována hemoragická gastropatie antra a venektázie jícnu, dále doplněna koloskopie s klidnými divertikly bez jiného patologického nálezu a sonografie břicha s nálezem atrofických ledvin a jinak normálním nálezem.

Byla zahájena léčba inhibitory protonové pumpy. Kontrolní gastroskopie s odstupem několika dnů prokázala zarudlou sliznici žaludku s četnými petechiemi.

V květnu téhož roku byla pacientka přijata na naše pracoviště pro známky pokračujícího krvácení. Byla provedena kontrolní gastroskopie s obrazem watermelon stomach s difúzním prokrvácením žaludku, kdy etiologicky byla zvažována kongestivní gastropatie, a dále byl popsán solitární varikózní pruh jícnu nevhodný k ligaci. Sonograficky byla vyloučena hepatopatie či trombotizace viscerálního řečiště jako příčiny portální hypertenze, etiologie změn na žaludku byla nejasná. Vyšetření na přítomnost *Helicobacter pylori* negativní.

Nemocná byla opět zajištěna plnou dávkou inhibitorů protonové pumpy, sukralfátem, neselektivním betablokátorem a bylo substituováno železo. Krevní ztráty za čtyřdenní hospitalizace byly hrazeny 4 TU ERD.

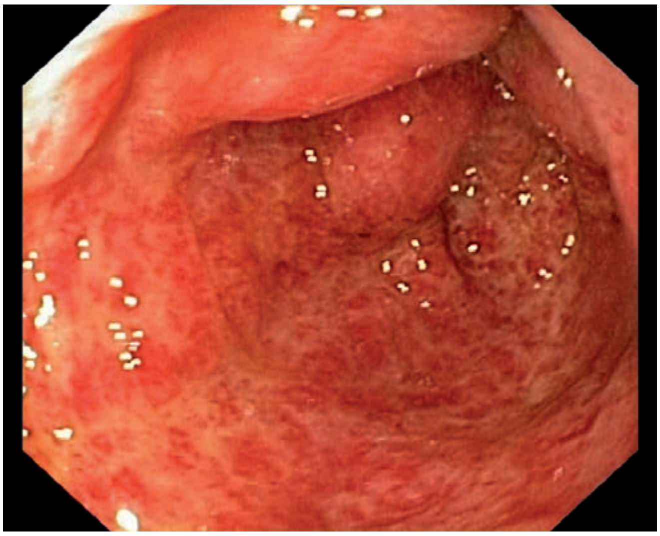
V říjnu 2018 byla znovu přijata na naše pracoviště pro pokračující melénu s anemizací s nutností opakovaných krevních převodů (minimálně 6 TU ERD/týden).

Byla provedena kontrolní gastroskopie s nálezem jícnových varixů 1. st. a těžké hemoragické gastropatie. Opět byla jako příčina výše uvedeného stavu zvažována portální hypertenze, která však dle sonografie nebyla pravděpodobná, proto bylo doplněno CTAG břicha s nálezem rozsáhlé pleteně v povodí arteria mesenterica superior charakteru arteriovenózní malformace či angiodysplazie v oblasti antra žaludku a jejuna. Portální hypertenze nebyla potvrzena.

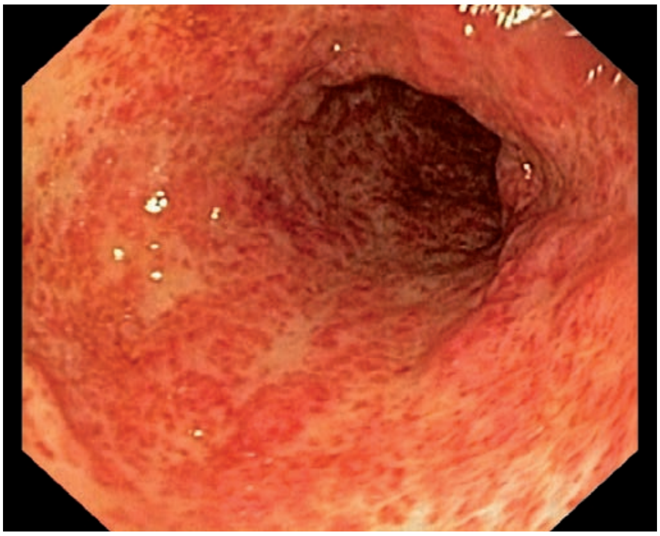
Vzhledem k rizikovosti chirurgického výkonu s ohledem na rozsah nálezu, věk nemocné a její komorbidity byla jako metoda první volby zvolena a následně provedena selektivní proximální embolizace pleteně spirálkami s předpokladem omezení krvácení při zachovaném průtoku krve žaludkem. Během 14denní hospitalizace bylo podáno celkem 10 TU ERD.

V listopadu 2018 byla pacientka opětovně přijata pro pokračující krvácení do GIT s nutností opakovaných transfuzí

Obr. 1–2: Gastroskopie vstupně – květen 2018



Zdroj obrázku: 1. interní klinika FN Plzeň

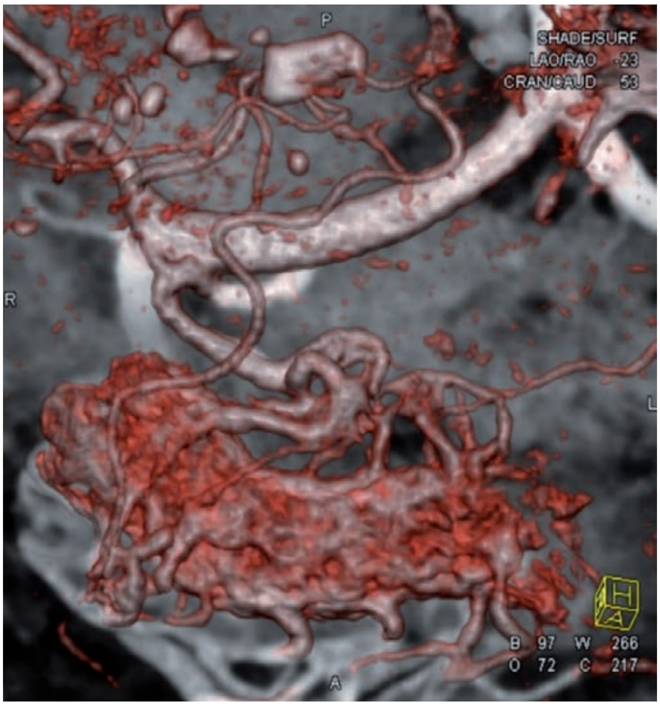


Zdroj obrázku: 1. interní klinika FN Plzeň

Obr. 3–5: Angiodysplazie antra žaludku v CT obraze

Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

(8 TU ERD týdně). Při kontrolní gastroskopii zjištěn identický nález těžké hemoragické gastropatie. Bylo přistoupeno k dalšímu intervenčnímu výkonu, při kterém byla provedena embolizace pravé gastrické tepny zásobující antrum žaludku. Po výkonu přetrvávala výraznější vaskularizace bulbu duodena a jejuna, která však již dále byla radiointervenčně neřešitelná.

V únoru 2019 byla nemocná znovu přijata s pokračující melénou při recidivě krvácení do GIT. Nadále přetrvávala potřeba opakovaných krevních převodů (6–8 TU ERD/týden).

Opět byla provedena gastroskopie s nálezem nesignifikantních jícnových varixů, těžké kongestivní gastropatie a četných petechií. Ve srovnání s předchozím vyšetřením nález neměnný.

Kontrolní CTAG břicha prokázalo sice parciální redukci nálezu v oblasti pyloroduodenálního přechodu, ale nově jako zdroj krvácení zjištěna arteria gastroepiploica sinistra, dále výrazná vaskularizace v oblasti proximálního jejuna a široký arterioportální zkrat do portální žíly, bez splenomegalie, ale s ascitem.

Možnosti řešení byly opětovně prokonzultovány s intervenčním radiologem a cévním chirurgem, kdy nález hodnocen jako radiointervenčně i chirurgicky neřešitelný (AV malformace bez možnosti podvazu, v případě operace by v úvahu přicházela pouze gastroduodenektomie s resekcí proximálních kliček jejuna s rizikem fatálního krvácení perioperačně a s následnou mutilací pacientky).

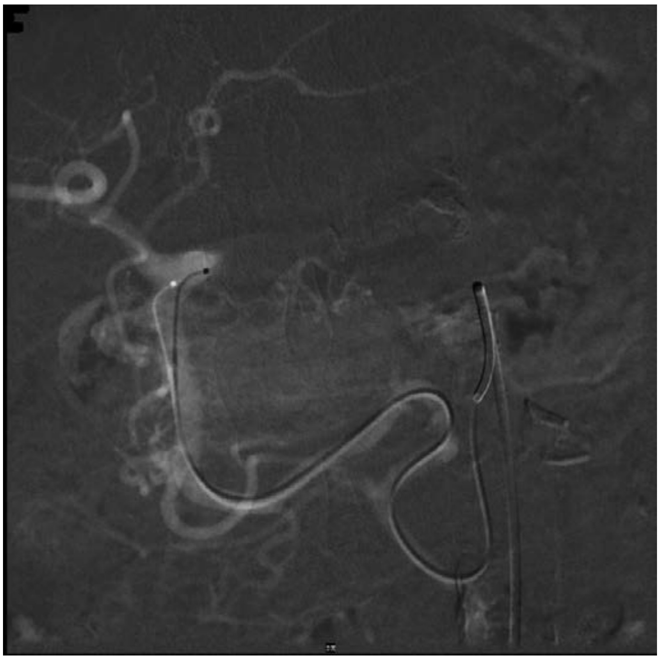
Nadále indikován konzervativní postup, nemocná zůstala dependentní na opakovaných krevních převodech, v případě masivního krvácení indikována vzhledem k nemožnosti kauzálního řešení již jen paliativní péče.

Stav za hospitalizace byl komplikován bolestmi břicha, při diagnostické punkci zjištěn zánětlivý ascites na podkladě nejspíše spontánní bakteriální peritonitidy. Nemocná byla s dobrou klinickou i laboratorní odezvou přeléčena antibiotiky (cefalosporin III. generace) a předána do další péče na spádové pracoviště.

Diskuse

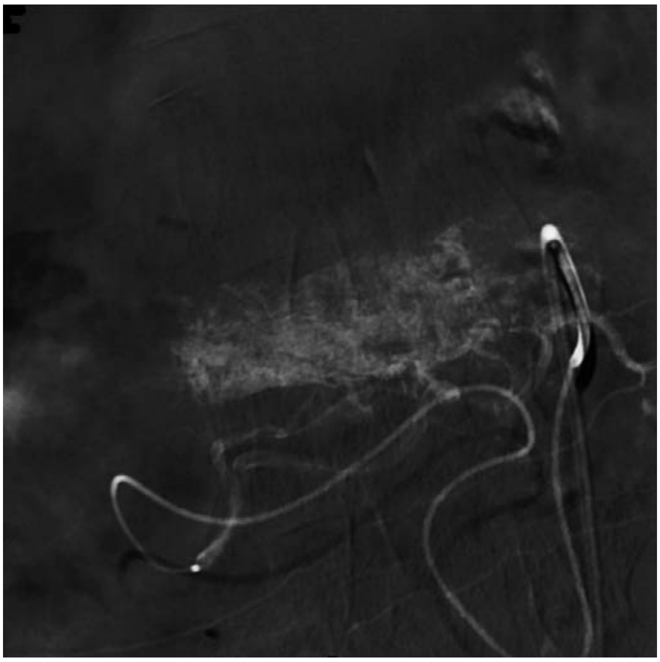
Krvácení do trávicího traktu je poměrně častým problémem, se kterým se setkáváme v rutinní klinické praxi. Základním vyšetřením je podle charakteru krvácení endoskopické vyšetření horní, respektive dolní části GIT. Někdy však jednoznačná kauzální příčina krvácení nemusí být hned odhalena, tak jako u naší pacientky, kdy byla za zdroj melény a hematemezy považována kongestivní gastropatie, přičemž pacientka neměla jiné známky portální hypertenze. Proto je při nejasnostech nebo pochybnostech indikováno doplnění další diagnostiky, v tomto případě CTAG břicha se zaměřením na portální řečiště, které vyloučilo portální hypertenzi a prokázalo rozsáhlou angiodysplazii v oblasti žaludku a duodena. Volba terapeutického postupu pak závisí na lokalizaci a velikosti nálezu. V daném případě nebylo možné lokální ošetření zdroje krvácení endoskopickou cestou. Vzhledem k jeho významnosti, postupující anemizaci s nutností opakovaných krevních převodů byl zvažován další postup. Chirurgický výkon pro extrémní rizikovost a velký rozsah operace s de facto mutilací pacientky nebyl indikován a následně byl proveden opakovaný pokus

Obr. 6: DSA, nástřik po sondáži pankreatické arkády z AMS



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 7: DSA, cílená sondáž velké kurvatury

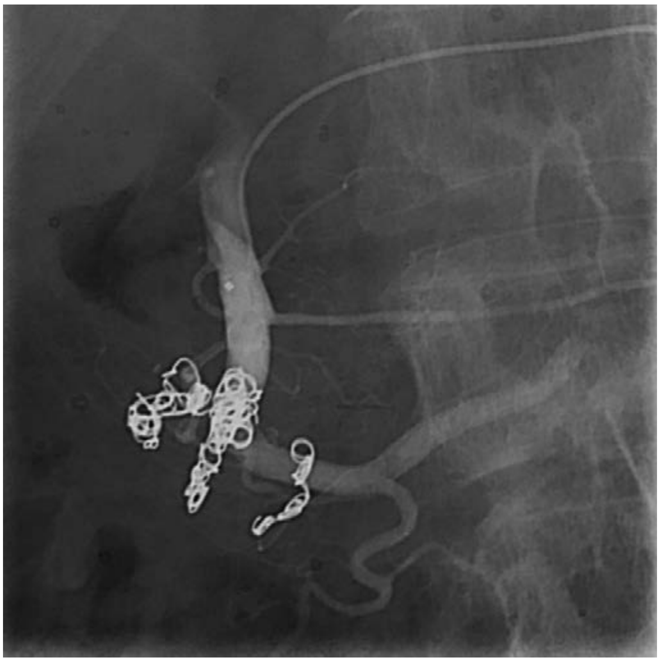


Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 8: DSA, po embolizaci velké kurvatury, trvá plnění antra

Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 9: DSA, po embolizaci přítoků z pankreatické arkády



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

o parciální embolizaci přítokových větví cévní malformace, který však nebyl úspěšný pro otevírání dalších spojek do portálního řečiště s progresí nálezu a de novo rozvojem portální hypertenze, která vstupně nebyla přítomna. Nález je kauzálně neřešitelný a prognóza pacientky nepříznivá.

Závěr

Cévní malformace mohou být vrozené (projeví se zpravidla již v raném věku) a získané. V trávicím traktu se vyskytují relativně často u nemocných s určitými rizikovými faktory, např. chronické renální selhání (což byl i případ naší pacientky), dále aortální stenóza, von Willebrandova choroba, CREST syndrom a další. Jejich nejčastější lokalizací je tračník, méně často pak jícen, žaludek a tenké střevo. Častěji se vyskytují u mužů vyššího věku. Angiodysplazie jsou odpovědné za krvácení do horní části trávicího traktu v 2–5 % a do dolní části GIT ve 3 %. Příčina jejich vzniku je nejasná, existuje několik teorií. Terapeuticky můžeme k řešení cévních malformací použít argon plasma koagulaci, případně bipolární koagulaci, lokalizované větší léze se můžeme pokusit eliminovat pomocí klipů. U rozsáhlých angiodysplazií či cévních malformací je na zvážení ra-

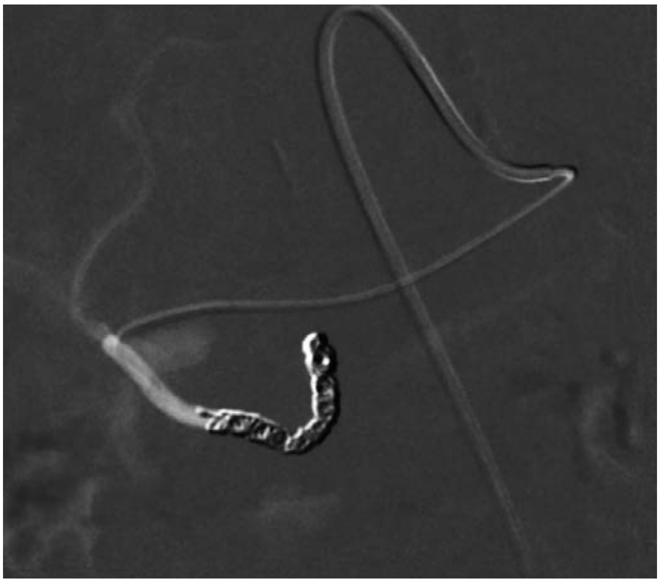
Obr. 10: DSA č. 2, úvodní nástřik

Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 11: DSA č.2, lokalizace pravé gastrické tepny

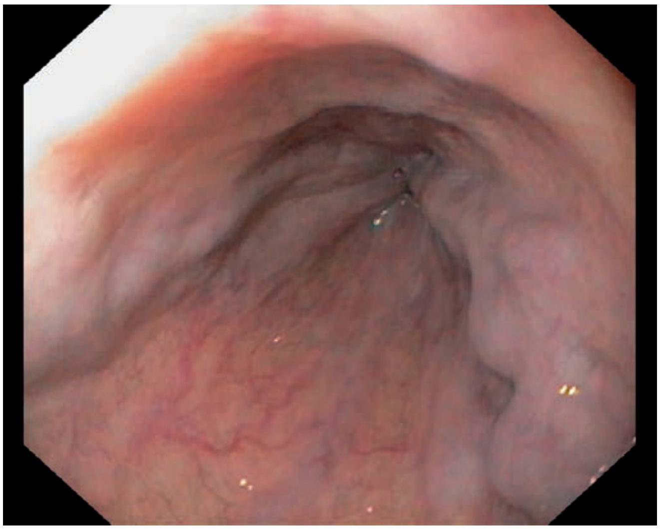
Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 12: DSA č. 2, stav po embolizaci pravé gastrické tepny



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 13: Kontrolní gastroskopie leden 2019

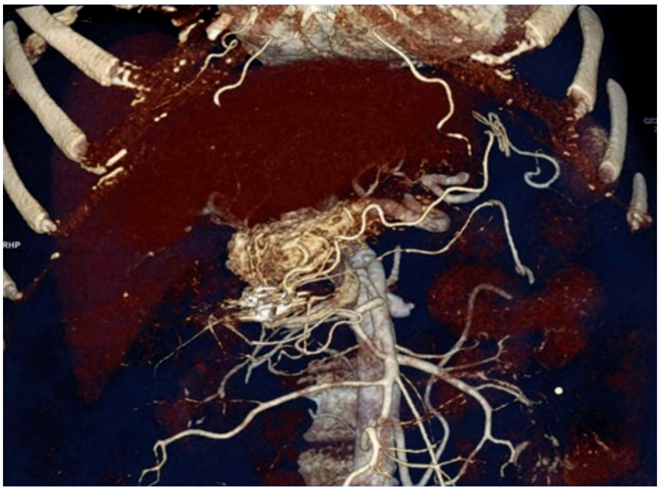


Zdroj obrázku: 1. interní klinika FN Plzeň

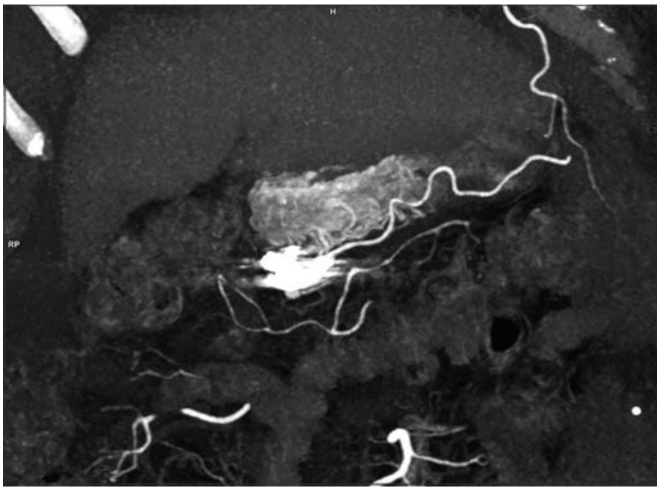
Obr. 14: DSA č. 2, zkraty v bulbu duodena

Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Obr. 15–16: CT obraz otevření arterioportálního zkratu do portální žíly



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň



Zdroj obrázku: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

diointervenční nebo chirurgické řešení. Je zde však riziko ischemizace části trávicí trubice zásobené z povodí, ve kterém se angiodysplazie vyskytuje, anebo, jak tomu bylo v případě naší pacientky, může být efektivita výkonu limitována otevíráním nových spojek. Z výše uvedeného vyplývá, že i benigní léze může mít „maligní“ chování a ve svém důsledku vést k infaustní prognóze.

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

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Kathi, P. R., Tama, M., Kundumadam, S. et al. Esophageal arteriovenous malformation, a rare cause of significant upper gastrointestinal bleeding: Case report and review of literature. Intractable Rare Dis Res 7, 3:196–199, 2018.
2. Schaefer, R. A., Goldstein, M. J. Gastric and esophageal telangiectasia: a case report. Gastrointest Endosc 19, 4: 192–193, 1973.
3. Acosta, R. D., Wong, R. K. Differential diagnosis of upper gastrointestinal bleeding proximal to the ligament of Trietz. Gastrointest Endosc Clin N Am 21, 4: 555–566, 2011.
4. Zuckerman, G. R., Cornette, G. L., Clouse, R. E., Harter, H. R. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. Ann Intern Med 102, 5: 588–592, 1985.
5. Kaaroud, H., Fatma, L. B., Beji, S. et al. Gastrointestinal angiodysplasia in chronic renal failure. Saudi J Kidney Dis Transpl 19, 5: 809–812, 2008.
6. Zajjari, Y., Tamzaourte, M., Montasser, D. et al. Gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia in patients on hemodialysis. A single-center study. Saudi J Kidney Dis Transpl 27, 4: 748–751, 2016.
7. Khanna, S., Arora, A. S., Topazian, M. D. Esophageal vascular ectasia. Endoscopy 43, Supl. 2: E281, 2011.
8. Sassaris, M., Pang, G., Hunter, F. Telangiectasias of the upper gastrointestinal tract. Report of six cases and review. Endoscopy 15, 3: 85–88, 1983.
9. Kim, C. J., Kwak, B. H., Kim, S. D., Kim, S. P. Sudden death in angiodysplasia of the gastroesophageal junction. Am J Forensic Med Pathol 13, 3: 211–213, 1992.

Použité zkratky

AMS – arteria mesenterica superior
GIT – gastrointestinální trakt
ERD – deleukotizované erytrocytární resuspenze
AV malformace – arteriovenózní malformace
DSA – digitální subtrakční angiografie

MUDr. Lucie Štěpánková
1. interní klinika, FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: stepankoval@fnplzen.cz

mojelahve.cz

INSPIRACE PRO VÍNOMILCE

- NEJVĚTŠÍ DATABÁZE ČESKÝCH A MORAVSKÝCH VÍN A JEJICH HODNOCENÍ
- TIPY A ZAJÍMAVOSTI Z VINAŘSKÉHO SVĚTA
- LAHVOTÉKA – VÝHODNÉ NÁKUPY VÍN PŘÍMO U VINAŘŮ

Případ infikovaného aneurysmatu abdominální aorty

Jan Tibitanzl

Interní oddělení, Nemocnice Hranice a.s.

Souhrn

Prevalence aneurysmatu abdominální aorty (AAA) je v populaci mužů nad 65. rokem věku 3,5–4 %. Screening, diagnostika a možnosti léčby AAA jsou v dnešní době velmi propracované. Tato kazuistika popisuje specifický případ infikovaného AAA u polymorbidního pacienta od jeho diagnózy až po řešení. Kazuistika se nezabývá pouze samotným infikovaným AAA, ale cestami k jeho diagnóze v prostředí malé nemocnice, popisuje návaznost a spolupráci s vyšším intervenčním centrem a specifické aspekty volby léčby a rozhodování stran managementu pacienta s komplexní anamnézou.

Klíčová slova

- aneurysma abdominální aorty
- retroperitoneální absces
- spondylodiscitida
- žilní štěpy

Summary

A case of infected abdominal aortic aneurysm

The prevalence of abdominal aortic aneurysm (AAA) is around 3.5–4% in a population of men above the age of 65. Nowadays the screening, diagnosis and options for the treatment of AAA are well established. This case report describes a specific case of infected AAA in a patient with multiple co-morbidities, from the diagnosis to the management. The case report is not focused only on infected AAA as such, but also on the path to its diagnosis in the setting of a small district general hospital (DGH), on the links and co-operation between the small DGH and superior interventional centres and also on specific aspects of treatment choices and management decisions in a patient with complex medical history.

Keywords

- abdominal aortic aneurysm
- retroperitoneal abscess
- spondylodiscitis
- venous grafts

Tibitanzl, J. Případ infikovaného aneurysmatu abdominální aorty. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 21–24, 2019.

Úvod

AAA je všeobecně známé a potencionálně léčitelné onemocnění, které postihuje zhruba 3,5–4 % mužů ve věku nad 65 let. Jeho diagnostika, screening, stejně jako formy léčby jsou standardizovány v doporučeních odborných společností po celém světě. Stejně jako v jiných medicínských specializacích došlo v posledních letech k nebývalému rozmachu „šetrnějších" endovaskulárních metod léčby, které posouvají hranice intervence, respektive léčby, ke komplexnějším a/nebo starším pacientům.

Infikované AAA je popisováno jako primární infekce ve smyslu aortitidy nebo sekundární při postižení AAA zánětlivým procesem z okolí či hematogenní cestou. Primární infikovaná AAA jsou vzácná a jejich počet se pohybuje kolem 0,7–1,3 % všech AAA. Konzervativní léčba antibiotiky bez chirurgické intervence je ve většině případů nedostatečná s vysokým rizikem ruptury AAA. Doporučenou léčbou je otevřená operace s resekcí infikovaného AAA, rozsáhlou nekrektomií infikovaných hmot a poté rekonstrukcí aorty. Rekonstrukce buď cestou „in-situ graft" nebo „extra-anatomic bypass".

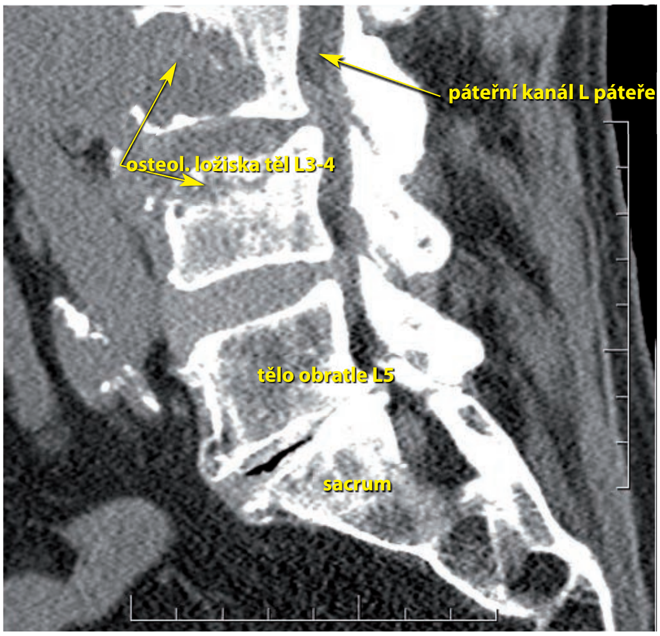
V našem případě se jedná o infikované AAA nikoliv coby samostatnou jednotku, ale spíše komplikaci dvou onemocnění – infekčního procesu a AAA. Léčba tudíž není striktně standardizovaná, ale výlučně individualizovaná danému pacientovi a infekčnímu procesu, který k infekci AAA vedl.

Kazuistika

69letý pacient, arteriopat s komplexní anamnézou generalizované aterosklerózy (st.p. infarktu myokardu s následným CABG, implantace kardiostimulátoru pro AV blok vyššího stupně, ischemická choroba dolních končetin), dále s diagnózou diabetes mellitus, přišel do naší interní ambulance k vyšetření pro asi měsíc trvající bolesti dolní části zad.

Před interním vyšetřením bylo provedeno RTG vyšetření dolní thorakální (Th) a lumbosakrální (LS) páteře, které bylo bez pozoruhodností. Poté bylo, na doporučení neurologa, doplněno nekontrastní CT LS páteře, kde nález osteolytických ložisek L3–4 s měkkotkáňovou masou kolem obratlů, dle popisu radiologa tumorózní masy suspektní z kostních osteolytických metastáz (obr 1). V této fázi byl pacient odeslán do naší interní ambulance k dalšímu došetření.

Obr. 1: CT LS páteře (sagitální řez)

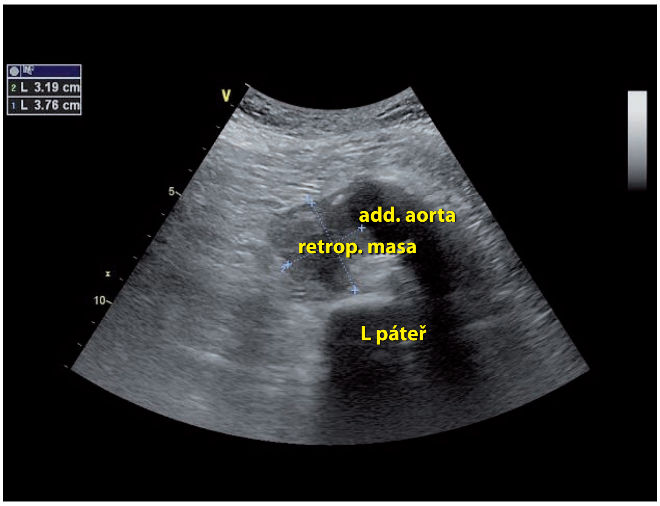


Zdroj obrázku: RTG oddělení Nemocnice Hranice a.s.

Anamnesticky měly bolesti charakter „startovacích“ bolestí s jejich ústupem po „rozchození se“. Nebyla patrná kořenová iritace, interní a neurologické vyšetření bylo negativní až na jizvy a podkožní indurace na pravé hýždi. Tento nález při podrobnější anamnéze odpovídal rozsáhlému gluteálnímu abscesu pravé hýždě coby komplikaci aplikace injekce diklofenaku (Veral) i.m. před půl rokem. Jednalo se o recidivující rozsáhlý absces, který byl opakovaně evakuován, jedenkrát dokonce v krátkodobé celkové anestezii na operačním sále. Recidivy gluteálních abscesů pokračovaly do rozvoje potíží s dolní páteří. Kultivačně hnis a stěry z rány byly opakovaně bez izolace bakteriálního agens, nicméně pacient byl empiricky přeléčen antibiotiky.

Ve vstupním laboratorním vyšetření byla lehce zvýšena hodnota CRP (32 mg/l), retence se látek (bez dynamiky oproti minulosti), hraniční hodnoty hemoglobinu (124 g/l), jinak fyziologické hodnoty kalcemie.

Obr. 2: Abdominální sonografie (transverzální řez na úrovni L3–4) v místě distální AAA s retroperitoneálním infiltrátem

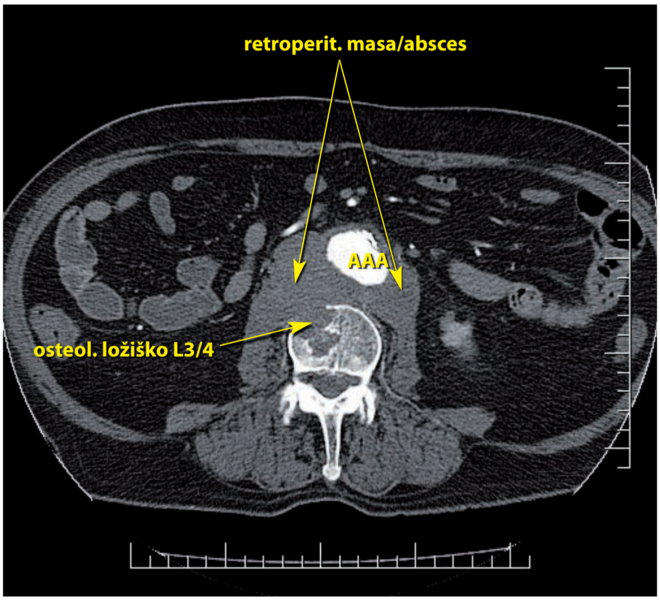


Zdroj obrázku: Kardiologická ambulance Nemocnice Hranice a.s.

V rámci diferenciální diagnostiky a taky jiného pohledu na měkkotkáňovou masu kolem obratlů L3–4 bylo provedeno sonografické vyšetření internistou. Zde, vedle spíše náhodného nálezu solitární cholecystolitiázy a involučních změn pravé ledviny, nález rozšířené distální, subrenální aorty na cca 34 mm, za její špatně diferencovanou stěnou dorzolaterálně vpravo navazující měkkotkáňová laločnatá struktura. Stěna aorty naléhající na tuto strukturu s nápadnou pulzací nevylučovala možnost kryté perforace aneurysmatu do retroperitonea (obr. 2).

Doplněn akutní CT aortogram, kde sonografický nález retroperitoneální měkkotkáňové struktury potvrzen stejně jako aneurysma distální abdominální aorty (obr. 3). Pro absenci sycení v arteriální a venózní fázi se nádorové hmoty nebo pokračující leak AAA zdají nepravděpodobné.

Obr. 3: CT břicha s kontrastem s distálním AAA v rozsáhlém retroperitoneálním abscesu



Zdroj obrázku: RTG oddělení Nemocnice Hranice a.s.

S tímto nálezem bylo konzultováno s vaskulárním intervenčním centrem a pacient byl po dohodě následující den přeložen tamtéž. Dle opakovaného CT aortogramu spolu s osteolytickými změnami na obratlových tělech L3–4 a anamnestických údajů o gluteálním abscesu byl nález uzavřen jako infikované aneurysma distální aorty v terénu rozsáhlého retroperitoneálního abscesu se spondylodiscitidou či osteomyelitidou obratlových těl. V době vyšetření nebyl patrný leak AAA, proto byla pozornost zaměřena na řešení retroperitoneálního abscesu. Pro evidentní destabilizaci L3–4 etáže bylo konzultováno s neurochirurgickým pracovištěm a domluven překlad tamtéž k provedení biopsie. Taktéž byla zahájena empirická kombinovaná antibiotická terapie (klindamycin + ciprofloxacin).

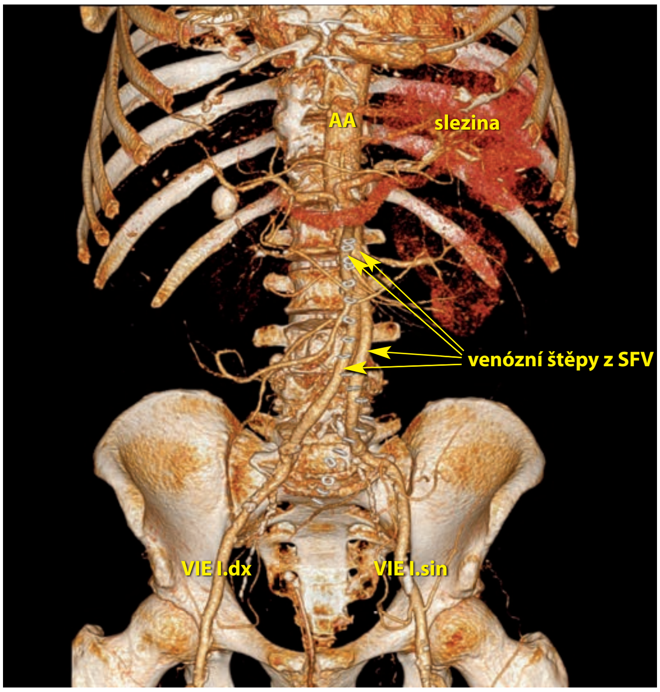
Biopsie z obratlového těla byla komplikována septickým šokem s nutností řízené ventilace. Kultivačně z biopsie zjištěn *Staphylococcus hominis*, maligní etiologie nálezu na obratli se

nepotvrdila. Pacient byl po extubaci přeložen do naší spádové nemocnice k pokračující intenzivní péči, prolongované antibiotické intravenózní terapii. Zde byla po překladu a v průběhu hospitalizace zjevná sarkopenie, výrazné zhoršení funkčního stavu pacienta s pomalou rehabilitací. Vedle evidentních známek fyzického „chřadnutí" byl patrný také posun na mentální úrovni ve smyslu apatického chování, horší compliance, takříkajíc „ztráty chuti do života". Ve spolupráci s rodinou, a zejména dcerou, která je zdravotní sestra, jsme pacienta motivovali a postupně mobilizovali. Pokračovali jsme v kombinované perorální antibiotické terapii a analgetizaci cestou kombinovaných analgetik včetně buprenorfinových náplastí s plánem pokračující antibiotické terapie a pokusu o zlepšení nutričního, ale také funkčního stavu. Stav pacienta byl relativně stabilizovaný, a tudíž intervence jak na AAA, tak na L3–4 obratlech t.č. nebyla indikována, pacient byl propuštěn do domácí péče s pokračující antibiotickou terapií a kontrolami laboratorních parametrů cestou naší interní a kardiologické ambulance.

Po dobu následujícího měsíce se bolesti LS páteře zvýraznily a vyžadovaly analgetické infuze a navyšování analgetik. Současně došlo k progresi zvýšení hodnot zánětlivých parametrů (CRP). Bylo provedeno kontrolní CT břicha a páteře, kde byla zjištěna progrese masy obklopující distální AAA. Pacient byl rehospitalizován a vzhledem k průběhu jeho stavu za posledních pět měsíců byla provedena rozvaha stran dalšího postupu. Nebylo pochyb, že se jedná o rozsáhlý absces retroperitonea, jehož součástí je aneuryzmaticky změněná distální aorta s bifurkací vedle usurace, respektive osteolýzy obratlových těl. Bylo zcela evidentní, že čistě konzervativní postup (antibiotika, podpůrná léčba atd.) selhal, čili jediné opravdové řešení je komplikovaný chirurgický výkon v retroperitoneu s rekonstrukcí distální aorty a, zřejmě v druhé době, také stabilizační neurochirurgický výkon na bederní páteři. Toto navíc u polymorbidního, vyčerpaného pacienta, který před cca dvěma měsíci prodělal sepsi, která jej zanechala v nutričně a konstitučně/funkčně neuspokojivém stavu. Na druhé straně bylo jasné, že neprovedení intervence znamená jasný verdikt – smrt pacienta. Tomu nasvědčovala i progrese hodnot CRP a stav pacienta v posledních dnech a týdnech. Vzhledem k těmto skutečnostem bylo znovu konzultováno s vaskulárním intervenčním centrem. Zde se všemi výsledky a skutečnostmi proběhl multidisciplinární meeting (vaskulární chirurg, anesteziolog a neurochirurg), kde bylo rozhodnuto o změně antibiotik a intervenci. Toto rozhodnutí bylo učiněno po dlouhé diskusi s pacientem a jeho rodinou a s jejich souhlasem.

Chirurgická cca šestihodinová intervence s vytvořením náhrady bifurkace z venózních graftů obou v. femoralis superficialis a resekcí AAA (obr. 4) proběhla nekomplikovaně. Peroperačně AAA větší se skoro neexistující zadní stěnou přiléhající na obratle, což odpovídalo sonografickému nálezu na pravé dorzolaterální stěně AAA při iniciální sonografii břicha. Vedle resekce AAA a jeho náhrady venózním štěpem byl proveden débridement zánětlivých hmot retroperitonea. Jak operace, tak bezprostřední pooperační období proběhlo nekomplikovaně. Pacient byl přeložen do naší nemocnice k pokračující terapii a zejména ošetřovatelské péči. Zde byl obnoven příjem per os a částečná vertikalizace. Bylo pokračováno v parenterální antibiotické terapii v kombinaci dle citlivosti (kultivace – *Staphylococcus hominis*). Pacient (za podpory rodiny) propuštěn do domácí péče s plánem podávání antibiotik i.v. cestou denního stacionáře.

Obr. 4: CT angiografie po resekci AAA a náhradě venózními štěpy z VFS



Zdroj obrázku: RTG oddělení Vítkovické nemocnice

V dalších dvou týdnech jsem byl kontaktován pacientovou dcerou (zdravotní sestra) stran celkového scházení pacienta, zhoršené mobility, progresí bolestí zad a také nočních atak zmatenosti. Současně byl v laboratorních výsledcích přes změnu antibiotik dle citlivosti vzestupný trend hodnot CRP. Na základě dosavadního průběhu, laboratorních parametrů, prodělaného „heroického" operačního výkonu, evidentně vyčerpaným rezervám atd. jsme se po dohodě s dcerou rozhodli k „čistě" paliativnímu postupu s vysazením antibiotik. Vzhledem k velmi racionálnímu postupu rodiny byla zajištěna péče o pacienta doma bez nutnosti rehospitalizace. Pacient za zhruba týden od propuštění zemřel v domácím prostředí v kruhu rodiny.

Diskuse a závěr

Byť tento případ skončil smrtí pacienta, považuji jej nejen odborně, ale také lidsky za úspěšně zvládnutý. Můj pohled nesměřuje pouze k zajímavému chirurgickému rekonstrukčnímu výkonu u ne zcela časté diagnózy (infikované AAA), ale k celé řadě aspektů z pohledu ošetřujícího internisty malé nemocnice, od stanovení diagnózy až po smrt pacienta. V tomto smyslu vystává několik otázek, které jsou i kritické a, jako u podobných případů, vhodné k zamyšlení, jako například: Proč u pacienta s již dříve komplikovanými i.m. injekcemi v nich bylo pokračováno? Byla léčba, sanace gluteálního abscesu cca šest měsíců před stanovením diagnózy, dostatečně razantní

a také dobře načasovaná? Je zřejmé, že tak rozsáhlý proces musel po stránce symptomů na sebe upozornit dříve, byly tedy potíže pacienta pacientem samotným nebo zdravotníky bagatelizovány?

Asi platí rčení „po bitvě je každý generál“, ale mám takové pravidlo, že je v takovýchto případech vhodné si sednout a probrat jak to, co bylo uděláno dobře, tak i to, co mohlo být provedeno lépe nebo na co mohlo být pomýšleno dříve. Velmi si vážím dobré spolupráce s intervenčním vaskulárním centrem, pro které tento výkon nemohl být nijak atraktivní vzhledem k vysoké mortalitě výkonu u tohoto velmi vyčerpaného a polymorbidního pacienta. V tomto smyslu si uvědomuji, jak je důležité, aby menší nemocnice měly dobré návaznosti a vztahy s terciálními centry. Toto by měl být oboustranný zájem, jak menší nemocnice, tak i center.

Stejně tak si nemohu vynachválit spolupráci s rodinou, která byla v tomto případě velmi statečná a profesionální. Současně si uvědomuji, že tato spolupráce je možná pouze tehdy, pokud i my zdravotníci budeme otevření a budeme hovořit jasně a srozumitelně i o nepopulárních věcech, že v jistých fázích péče přiznáme, že nejsme schopni pacientovi nic nabídnout a že možnosti léčby jsou vyčerpané. Velký význam má i slušnost, pravdomluvnost, tedy jakási „empatická upřímnost“.

Literatura

1. Vařejka, P. Aneurysma aorty. In: Karetová, D., Chochola, M. et al. Vaskulární medicína. Praha: Maxdorf, 2017.
2. Dalman, R. L., Mell, M. Management of asymptomatic abdominal aortic aneurysm. UpToDate, 2019. (online: https://www.uptodate.com/contents/management-of-asymptomatic-abdominal-aortic-aneurysm) [cit. 6. 9. 2019]
3. Young-wook, K. Infected aneurysm: current management. Annals of Vascular Diseases 3, 1: 7–15, 2010.
4. Lawrence, P. F., Rigberg, D. A., Tracci, M. C. at al. Abdominal aortic and iliac aneurysms. In: Cronenwett, J., Johnston, K. W. Rutherford´s Vascular Surgery and Endovascular Therapy. Elsevier, 2014.
5. Bercelli, S. A. Autogenous Grafts. Thoracic Key. (online: https://thoracickey.com/autogenous-grafts/) [cit. 6. 9. 2019]

MUDr. Jan Tibitanzl
Interní oddělení, Nemocnice Hranice a.s.
Zborovská 1245
753 01 Hranice
e-mail: tibitanzl@googlemail.com

zpráva z akce

XXVII. slovenský angiologický kongres 19.–21. září 2019

Stejně jako v roce 2018, i letos se konal výroční kongres Slovenské angiologické společnosti Slovenské lékařské společnosti v malebném prostředí Nízkých Tater. Zasedání se opět odehrávalo v kongresovém centru Hotelu Partizán (Tále). Nabitý program probíhal ve dvou sálech. Kromě vyslechnutí přednášek měli účastníci možnost získat cenné praktické zkušenosti také na několika workshopech. U svých stánků byli k dispozici zástupci firem, součástí výstavy byla i prezentace našeho časopisu Kazuistiky v angiologii, o který byl velký zájem.

Na pátečním společenském večeru byly oceněny významné osobnosti oboru angiologie – Čestné členství S.A.S. SLS převzali z rukou prezidenta kongresu doc. Juraje Maďariče doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. a MUDr. Augustín Mistrík. Blahopřejeme!

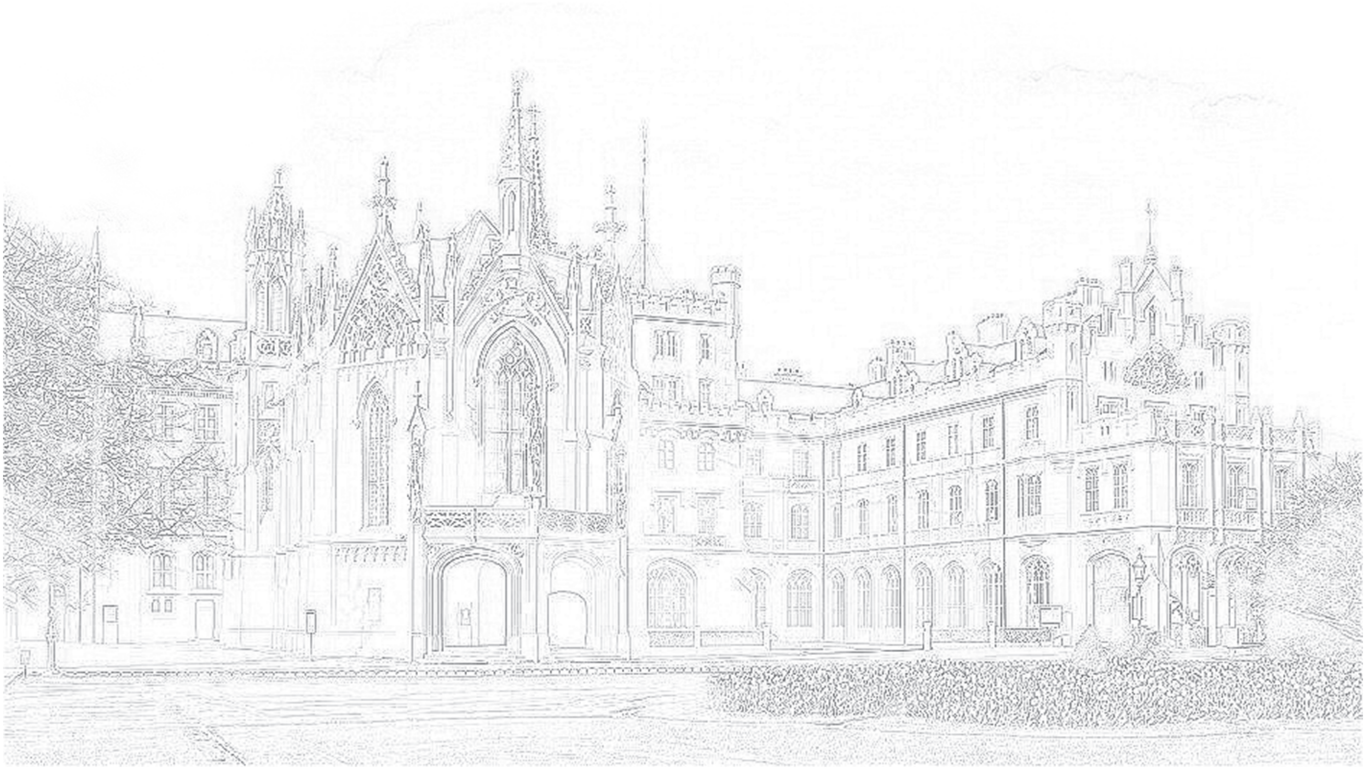
Zdroj obrázku: agentura Doris Media s.r.o.

Čestné členství S.A.S. SLS – oceněná doc. Debora Karetová a předávající doc. Juraj Maďarič a dr. Ivar Vacula

ČESKO-SLOVENSKÉ ANGIOLOGICKÉ SYMPOZIUM s postgraduální tematikou LEDNICE

Česko-slovenské angiologické sympozium, které se každoročně koná v Lednici, je pro nás tradičně, vzhledem ke kvalitnímu odbornému programu, velkou inspirací. Často se vracíme k tématům, která na něm rezonovala, a pokud máme možnost přinést na stránkách našeho časopisu některé z prezentací v podobě článku, rádi tak činíme.

Jedním z akcentovaných témat letošních lednických angiologických dní byla Trombóza a malignity. Zajímavý článek docentky Jany Hirmerové, věnovaný léčbě žilní trombo-embolické nemoci v onkologii, měl předobraz v prezentaci přednesené právě na Česko-slovenských dnech v Lednici.



ANGIO 2020

45. angiologické dny s mezinárodní účastí

Praha, 13.–15. 2. 2020
Vienna House Diplomat Prague

ČESKÁ ANGIOLOGICKÁ SPOLEČNOST

www.angiodny.cz

t: +420 731 496 062, e: amca@amca.cz, www.amca.cz

Léčba žilní tromboembolické nemoci v onkologii

Jana Hirmerová

2. interní klinika a Biomedicínské centrum, LF UK a FN Plzeň

Hirmerová, J. Léčba žilní tromboembolické nemoci v onkologii. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 27–30, 2019.

Onkologická onemocnění výrazně zvyšují riziko tromboembolické nemoci (TEN). Přibližně u 15 % pacientů s malignitou dojde během trvání jejich onemocnění k hluboké žilní trombóze (HŽT) a/nebo plicní embolii (PE). Tromboembolické komplikace výrazně zhoršují prognózu nemocného a představují druhou nejčastější příčinu úmrtí v onkologii. Přítomnost TEN u nemocných se zhoubným onemocněním má také výrazně negativní dopad na kvalitu života.[1]

TEN asociovaná s malignitou (v anglicky psané literatuře cancer associated thrombosis) má svá specifika. Názory na optimální strategii antikoagulační léčby u onkologických nemocných se stále vyvíjejí a ani doporučení několika renomovaných mezinárodních odborných společností se zcela neshodují.

Úloha nízkomolekulárních heparinů v léčbě TEN asociované s malignitou

Ještě v prvních letech 21. století se antikoagulační léčba u onkologických nemocných s TEN neodlišovala od léčby u nemocných neonkologických, tj. spočívala v iniciálním podávání nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH), případně nefrakcionovaného heparinu s převodem na antagonisty vitaminu K (VKA) – u nás warfarin.

Warfarin má však u nemocných s malignitami celou řadu úskalí. Vedení léčby s udržováním INR v terapeutickém rozmezí je svízelnější v důsledku několika faktorů – interakce s ostatní léčbou; dysfunkce jater; malnutrice; zvracení a průjmy; závažné infekce; nutnost častého vynechávání z důvodů opakovaných invazivních výkonů. Situaci komplikuje i poměrně častý výskyt trombocytopenie jako nežádoucího účinku protinádorové léčby. Léčba warfarinem je u onkologických pacientů spojena s vyšším rizikem jak recidivy TEN, tak i závažného krvácení.

Zásadním zlomem v přístupu k antikoagulační léčbě TEN asociované s malignitou byly studie, srovnávající LMWH (v dlouhodobé léčbě) oproti warfarinu, zejména studie CLOT (publikovaná v roce 2003). V této studii vedla šestiměsíční léčba dalteparinem (200 IU/kg/den po dobu jednoho měsíce, s následným snížením na 75–80 % původní dávky) u onkologických pacientů s TEN k přibližně 50% redukci rizika recidivy TEN oproti VKA, rozdíl v krvácivých komplikacích byl nevýznamný.[2] Superiorita LMWH nad VKA v dlouhodobé léčbě TEN u onkologických nemocných byla poté potvrzena i v rozsáhlém systematickém přehledu Cochranovy databáze.[3]

Výsledky studie CLOT i podobných studií (resp. jejich metaanalýzy, potvrzující superioritu LMWH nad VKA) se záhy promítly i do odborných doporučení. Ta uváděla LMWH jako preferovanou volbu v iniciální i dlouhodobé léčbě TEN, a to v délce 3–6 měsíců. Až do roku 2018 se doporučení mezinárodních onkologických společností i České onkologické společnosti v tomto v podstatě, až na malé odchylky, shodovala.[4,5]

I přes prokázané příznivější výsledky u onkologických nemocných (ve srovnání s warfarinem) a další výhody LMWH (léčba obvykle nevyžaduje laboratorní kontroly; umožňuje krátké přerušení v případě potřeby; nemá významnější interakce s jinými léky či s potravou) jsou známy i některé nevýhody a úskalí – nutnost denních subkutánních injekcí; vyšší cena; možnost kumulace při zhoršení renálních funkcí; riziko lokální alergie i určité (byť malé) riziko heparinem indukované trombocytopenie (HIT); dále riziko osteopenie či osteoporózy při dlouhodobém podávání. Studie z reálné praxe ukazují, že značná část onkologických nemocných (21 %, dle některých studií i více) LMWH vynechá pro nežádoucí účinky.

Úloha nových (přímých) antikoagulancií v léčbě TEN asociované s malignitou

V současné době se jako atraktivnější varianta antikoagulační léčby (zejména vzhledem k orálnímu podávání, fixnímu dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace a dobře predikovatelné farmakokinetice i farmakodynamice) nabízí nová (přímá) antikoagulancia (direct oral anticoagulants – DOAC). Po zhodnocení studií III. fáze, v nichž byla v léčbě TEN prokázána jejich srovnatelná účinnost a srovnatelná či lepší bezpečnost oproti standardní léčbě (LMWH následovaný VKA), však stále nebylo k dispozici příliš přesvědčivých důkazů o účinnosti a bezpečnosti DOAC u onkologických pacientů. Metaanalýza těchto studií zaměřená na výsledky u nemocných s malignitou ukazuje na srovnatelnou účinnost i bezpečnost s trendem k lepší účinnosti i bezpečnosti, nicméně pacientů s malignitou bylo v uvedených studiích zařazeno velmi málo, resp. jen 3–9 %.[6]

Nyní však máme k dispozici i výsledky randomizovaných klinických studií zaměřených na srovnání s DOAC s LMWH u onkologických nemocných s TEN. Studie s DOAC, které významně ovlivnily (či potenciálně ještě ovlivní) odborná doporučení k léčbě TEN u onkologických nemocných, jsou uvedeny v tabulce 1. Nedávno byly publikovány výsledky dvou větších studií a jejich metaanalýza, jiná menší studie byla prezentována formou abstraktu a mnohé další ještě probíhají.

- *Hokusai VTE Cancer* byla otevřená (open label) mezinárodní studie, do níž bylo zařazeno 1 050 nemocných s malignitou a HŽT nebo PE, a to jak symptomatickou, tak incidentální (tj. náhodně zjištěnou). Pacienti byli randomizováni k léčbě dalteparinem (200 IU/kg/den po dobu jednoho měsíce, následně 150 IU/kg/den) nebo edoxabanem (edoxaban navázal na iniciální alespoň pětidenní podávání LMWH a byl užit v dávce 60 mg denně). Terapie trvala 6–12 měsíců. Při souhrnném hodnocení recidivy TEN a závažného krvácení byly výsledky srovnatelné, resp. edoxaban byl „noninferiorní" ve srovnání s dalteparinem. Recidiva TEN byla méně častá v edoxabanové skupině, avšak nikoli statisticky signifikantně – 7,9 % versus 11,3 %, poměr rizik (hazard ratio) HR 0,71; 95% konfidenční interval (CI) 0,48–1,06. Závažné krvácení se vyskytlo významně častěji při léčbě edoxabanem – 6,9 % versus 4 %, HR 1,77; 95% CI 1,03–3,04. Rozdíl ve výskytu klinicky relevantního nezávažného krvácení byl nevýznamný. Subanalýza prokázala, že nárůst rizika závažného krvácení po edoxabanu ve srovnání s dalteparinem byl způsoben zejména vyšším výskytem krvácení z horní části GIT u pacientů s nádory GIT léčených edoxabanem.[7]
- *Select-D,* otevřená britská multicentrická pilotní studie, zahrnula 406 pacientů s aktivní malignitou a TEN (resp. symptomatickou či incidentální PE nebo symptomatickou HŽT). Polovina nemocných byla randomizovaně zařazena do skupiny dalteparinové (200 IU/kg/den po dobu jednoho měsíce, poté 150 IU/kg/den) a polovina do rivaroxabanové (15 mg 2× denně po 3 týdny, následně 20 mg 1× denně). Léčba probíhala šest měsíců. Kumulativní výskyt recidivy TEN byl významně nižší po rivaroxabanu než po dalteparinu – 4 % versus 11 %, HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99. Kumulativní riziko závažného krvácení bylo v rivaroxabanové skupině nevýznamně zvýšeno – 6 % versus 4 %, HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96. Nejvyšší riziko závažného krvácení po rivaroxabanu bylo pozorováno u nemocných s karcinomem žaludku či jícnu, následně v průběhu studie byla tedy tato diagnóza určena jako vylučovací kritérium. Pacienti léčení rivaroxabanem měli významně vyšší výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení – 13 % versus 4 %, HR 3,76; 95% CI 1,63–8,69. Většina klinicky relevantního nezávažného krvácení byla z GIT či z urotraktu.[8]
- Nedávná metaanalýza obou výše uvedených studií potvrdila nižší riziko recidivy TEN u onkologických nemocných po šestiměsíční léčbě DOAC ve srovnání s LMWH (nesignifikantní), ale také vyšší riziko krvácení po DOAC oproti LMWH. Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě. Léčba DOAC byla spojena s lepší compliance.[9]
- *ADAM VTE,* menší studie, nedávno publikovaná, zahrnula 287 nemocných s aktivní malignitou a TEN (včetně trombózy horní končetiny, splanchnických a mozkových žil). Ti byli randomizováni k šestiměsíční léčbě dalteparinem (200 IU/kg/den po dobu jednoho měsíce, poté 150 IU/kg/den) či apixabanem (2×10 mg po 7 dní, poté 2×5 mg). Výskyt krvácení byl nízký a srovnatelný v obou skupinách (závažné krvácení 0 % po apixabanu a 1,4 % po dalteparinu; klinicky relevantní nezávažné krvácení 6 % v obou skupinách) a výskyt recidivy TEN byl signifikantně snížen po apixabanu (0,7 % vs. 6,3 %, HR 0,099; 95% CI 0,013–0780).[10]

Zdá se, že DOAC jsou u onkologických pacientů spojena s nižším rizikem recidivy TEN. Riziko krvácení při užívání DOAC je diferencované a nejvyšší je u nádorů GIT.

Mechanismus tohoto jevu je vysvětlován inkompletní absorpcí a lokálním účinkem aktivní molekuly DOAC v GIT, s možnou exacerbací existujících slizničních lézí.[11] Uvádí se však vyšší riziko krvácení i z jiných sliznic, např. urogenitálního traktu či horních cest dýchacích.

Aktualizovaná doporučení k léčbě TEN asociované s malignitou

Nová data přiměla některé odborné společnosti k aktualizaci doporučení pro léčbu TEN asociované s malignitou.

Výbor Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (Scientific and Standardization Committee – SSC, Internati-

Tab. 1: Významné randomizované klinické studie DOAC v léčbě TEN asociované s malignitou (resp. studie, jejichž výsledky ovlivnily či potenciálně ještě ovlivní doporučení odborných společností)

název studie	rok	počet pacientů	hodnocená léčba	hlavní výsledky
HOKUSAI-CANCER	2018	1 046	edoxaban vs. dalteparin	tendence k redukci recidivy TEN po edoxabanu (p=0,09); významně více závažného krvácení po edoxabanu (p=0,04)
SELECT-D	2018	406	rivaroxaban vs. dalteparin	významně méně recidivy TEN po rivaroxabanu (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99); tendence k vyššímu výskytu krvácení po rivaroxabanu (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96)*
CARAVAGGIO	2019**	1 168**	apixaban vs. dalteparin	očekávány

DOAC – nová (přímá) antikoagulancia (direct oral anticoagulants); TEN – tromboembolická nemoc; vs. – versus; HR – hazard ratio (poměr rizik); CI – confidence interval (interval spolehlivosti)

*přítomnost karcinomu jícnu a karcinomu gastroezofageální junkce byla později během studie stanovena jako vylučovací kritérium (po zařazení prvních 220 pacientů do studie)

**očekáváno

Tab. 2: Faktory ovlivňující výběr antikoagulancia v léčbě TEN asociované s malignitou

LMWH	pro	• nejvíce důkazů i zkušeností • **preference u nádorů GIT a urogenitálního traktu či při vysokém riziku krvácení** • preference při progresi malignity • vhodný při emetogenní terapii, nauzee, zvracení, poruchách orálního příjmu či poruchách absorpce z GIT • bez rizika lékových interakcí
	proti	• nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin • nepříliš vhodný při extrémních odchylkách hmotnosti • nutnost injekční aplikace
DOAC	pro	• srovnatelná alternativa LMWH • komfortnější léčba • **preference u malignit mimo GIT a urogenitální trakt**
	proti	• nepoužívat v případě krvácení z GIT či v případě vysokého rizika krvácení • nepoužívat při riziku lékových interakcí • nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin • nevhodné při extrémních odchylkách hmotnosti
VKA	pro	• **lze zvážit, je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi** • volba v případě pokročilé renální insuficience • volba při extrémní obezitě • nízká cena
	proti	• nepoužívat v případě projevů gastrointestinální toxicity, kachexie, jaterního selhávání • nepoužívat při riziku lékových interakcí

TEN – tromboembolická nemoc; LMWH – low molecular weight heparin – nízkomolekulární heparin; GIT – gastrointestinální trakt; DOAC – nová (přímá) antikoagulancia – direct oral anticoagulants; VKA – antagonisté vitaminu K (vitamin K antagonists)

onal Society for Thrombosis and Haemostasis – ISTH) vydal v roce 2018 pokyny pro použití DOAC v léčbě TEN u nemocných s aktivní malignitou.[12] V tomto dokumentu je upřesněna definice „aktivní malignity“:

- onkologické onemocnění diagnostikované v posledních šesti měsících
- recidivující, lokálně pokročilé či metastazující
- onkologické onemocnění, jehož léčba probíhala v posledních šesti měsících
- hematoonkologické onemocnění, u nějž nebylo dosaženo kompletní remise

Autoři doporučují u těchto skupin nemocných s TEN:

- individualizovanou volbu léčby, zapojení pacienta do rozhodovacího procesu (shared decision making)
- Navrhují použití DOAC u nemocných s nízkým rizikem krvácení, pokud nehrozí interakce DOAC s probíhající onkologickou léčbou. Zdůrazňují, že zatím pouze edoxaban a rivaroxaban mají data z randomizovaných klinických studií.
- Preference LMWH nadále platí u pacientů s vysokým rizikem krvácení, a zejména v případě:
  - luminálního nádoru GIT
  - nádorů urogenitálního traktu s předpokládaným rizikem krvácení, přítomnosti cystostomie či nefrostomie
  - aktivní slizniční patologie GIT (duodenální vřed, gastritis, esofagitis, colitis)

V roce 2019 následovala aktualizace odborných doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology). Ta rovněž doporučují v léčbě TEN asociované s malignitou jak LMWH, tak i DOAC (zatím autoři uvádějí z DOAC jen rivaroxaban či edoxaban, v souladu s daty z randomizovaných studií dostupnými v době tvorby těchto doporučení). Upozorňují na vyšší riziko závažného krvácení po DOAC v případě nádorů GIT a urogenitálního traktu či v jiných situacích spojených s rizikem slizničního krvácení. Také doporučují zkontrolovat před podáním DOAC možnost interakcí s ostatní léčbou.[13]

Faktory ovlivňující výběr antikoagulačního léku u TEN asociované s malignitou uvádí tabulka 2.

Možné interakce DOAC u nemocných s malignitou

Onkologičtí nemocní mohou mít výrazně alterovanou absorpci, distribuci, metabolismus i eliminaci DOAC (díky poruše jaterních či renálních funkcí). Farmakokinetické lékové interakce DOAC potenciálně hrají podstatně větší roli než u pacientů neonkologických, a to zejména interakce s cílenou protinádorovou i s podpůrnou terapií.

Antikoagulační aktivita DOAC může být výrazně ovlivněna současným podáváním inhibitorů či induktorů jednak transportního glykoproteinu P (Pgp), uplatňujícího se při absorpci DOAC, jednak izoenzymu cytochromu P450 (CYP) 3A4, zapojeného do metabolizace rivaroxabanu a apixabanu. Mezi inhibitory Pgp nebo CYP3A4 patří např. antifungální léky, ritonavir, amiodaron, verapamil, klarithromycin, tamoxifen, cyklosporin, takrolimus; mezi induktory pak rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, dexametazon, doxorubicin, vinblastin, třezalka tečkovaná.[14]

Délka antikoagulační léčby u TEN asociované s malignitou

Obvyklá doporučená délka antikoagulační léčby je 3–6 měsíců. Extenze terapie nad šest měsíců je vhodná tehdy, trvá-li aktivita nádorového onemocnění či trvá-li protinádorová léčba. Délka léčby by měla být přizpůsobena i klinickému stavu pacienta, jeho prognóze a též jeho preferencím. Je samozřejmě nutné porovnat riziko recidivy TEN oproti riziku krvácení při antikoagulační léčbě. V případě extendované léčby musí být pravidelně poměr riziko/benefit přehodnocován.[15]

Závěr

S novými možnostmi onkologické léčby, delším přežíváním i lepší prognózou nemocných s nádorovým onemocněním nabývá téma tromboembolických komplikací na významu. Léčba TEN asociované s malignitou by měla být individualizována, pacient má být pečlivě poučen o možnostech terapie, jejich výhodách a nevýhodách a je třeba vzít též v úvahu jeho preference.

Donedávna byl v této indikaci jednoznačně preferován LMWH, dnes je možno u nádorů mimo GIT a mimo urogenitální trakt použít DOAC, pokud však v daném případě nehrozí lékové interakce. Během trvání léčby je nutno pacienta pečlivě kontrolovat a pravidelně přehodnocovat poměr riziko/prospěch. Nadějí na získání nových dat o účinnosti a bezpečnosti DOAC v léčbě TEN asociované s malignitou jsou další probíhající studie.

Literatura

1. Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., Cannegieter, S. C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 122, 10: 1712–1723, 2013.
2. 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.
3. Akl, E. A., Kahale, L., Barba, M. et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 7: CD006650, 2014.
4. 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.
5. Halámková, J., Penka M. Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných. Klin Onkol 30, 2: 100–105, 2017.
6. Vedovati, M. C., Germini, F., Agnelli, G., Becattini, C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest 147, 2: 475–483, 2015.
7. 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.
8. Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 36, 20: 2017–2023, 2018.
9. Li, A., Garcia, D. A., Lyman, G. H., Carrier, M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 173: 158–163, 2019.
10. McBane, R. D. 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost 2019 Oct 20. doi: 10.1111/jth.14662. [Epub ahead of print].
11. Cheung, K. S., Leung, W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. World J Gastroenterol 23, 11: 1954–1963, 2017.
12. 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.
13. Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol JCO1901461, 2019.
14. Bellesoeur, A., Thomas-Schoemann, A., Allard, M. et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. Crit Rev Oncol Hematol 129: 102–112, 2018.
15. Farge, D., Bounameaux, H., Brenner, B. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 17, 10: e452–e466, 2016.

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

upoutávka

XXIX IUA WORLD CONGRESS
ROME | 23-27 April 2020

www.IUA2020.com

80. narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc.

Zdroj obrázku: archiv redakce

Na den 17. října připadají narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc., které v letošním roce představují mimořádné a těžko uvěřitelné jubileum – osmdesátiny.

Z životopisu primáře Spáčila vyplývá, že se narodil v Praze v lékařské rodině, jeho otec působil dlouhodobě jako obvodní lékař ve čtvrti Modřany a také jeho sestra byla doktorka. Otcův příklad měl určitě vliv na volbu jeho profesního zaměření. Po maturitě nastoupil na Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze a v roce 1962 promoval. Jeho první místo po promoci mu bylo úředně přiděleno na tzv. umístěnku do Okresní nemocnice v Mostě. Po nástupu vystřídal různá pracoviště, ale rozhodující bylo jeho zařazení na interní oddělení, vedené primářem J. Ulrichem. U tohoto uznávaného klinika získal základní internistickou erudici a složil pak atestaci v oboru vnitřního lékařství. Na základě výsledku konkurzu byl v roce 1966 přijat na místo sekundárního lékaře v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze-Krči. Přestup na prestižní pracoviště, vedené prof. Brodem, nasměroval dr. Spáčila ke kardiovaskulární problematice, o kterou měl už během studií zájem a které zůstal věrný po celou dobu své další profesní kariery. V krčském Ústavu pro choroby oběhu krevního, který se stal po roce 1972 součástí IKEM, byl zařazen do angiologické skupiny vedené MUDr. Jiřím Linhartem, DrSc. a doc. MUDr. Ivo Přerovským, DrSc. V mimořádném prostředí tohoto pracoviště prohloubil své znalosti kardiologie a angiologie, takže se stal jedním z vedoucích odborníků v této problematice v naší zemi. Kandidátská dizertační práce dr. Spáčila, kterou obhájil v roce 1976, byla zaměřena na diagnostiku a léčbu kritické končetinové ischemie.

Další zásadní změna v životě dr. Spáčila se odehrála v roce 1978. Opustil Kliniku kardiologie IKEM, vedenou tehdy prof. Fabiánem, přešel na III. interní kliniku FVL UK a VFN vedenou prof. Pacovským a stal se krajským odborníkem pro kardiologii. Na proslulé III. interní klinice VFN pak působil po celou další dobu své pracovní činnosti a po roce 1989 až do roku 2001 toto pracoviště řídil z pozice primáře.

Vedle klinické činnosti byl primář Spáčil po celou dobu vysoce aktivní v rámci České lékařské společnosti JEP, především v jejím odvětví, týkajícím se kardiologické a angiologické odbornosti. V jejím rámci se podílel na aktivitách Angiologické sekce a Pracovní skupiny angiologie. Od vzniku České angiologické společnosti v roce 1993 byl opakovaně zvolen do jejího výboru a až do roku 2012 zastával střídavě funkci vědeckého sekretáře nebo místopředsedy.

Mimořádným způsobem se zasloužil o budování sítě angiologické péče v naší zemi a o výchovu nové generace angiologů. Po založení subkatedry angiologie ILF v roce 1999 se stal jejím prvním vedoucím a jeho zásluhou vznikla koncepce postgraduálního vzdělávání v angiologii, která se stala od roku 2004 atestačním oborem. Osobně vedl školicí programy zaměřené na diagnostiku a léčbu cévních onemocnění a zpracoval angiologickou problematiku jednak do učebních textů pro studenty lékařské fakulty, jednak jako spoluautor monografií Vnitřní lékařství, vydaných prof. Klenerem, a Farmakoterapie vnitřních nemocí, vydané prof. Markem. Od roku 1996 opakovaně zpracovával a koordinoval přednáškový program pro Angiologická sympozia s postgraduální problematikou, organizovaná každoročně Angiologickou společností.

Opomenout nelze ani působení dr. Spáčila v České lékařské komoře, kde od jejího vzniku až do roku 2018 zastával funkci předsedy oborové komise pro angiologii a současně byl i členem předsednictva ČLK v Praze 2.

Primář Spáčil celým svým profesním životem může sloužit jako příklad, že lze úspěšnou vědeckou a klinickou kariéru dělat takzvaně slušně. I když velkou část života prožil v minulém režimu, nenechal se svést k politickému angažování nebo jiným praktikám, vždy vystupoval korektně a čestně a takový zůstává i nyní. V době, kdy oslavuje výročí, stále klinicky pracuje ve své ordinaci, která je nedaleko od lékařské fakulty, kde působil. Jeho rozsáhlá publikační aktivita se rozšiřuje o další položky. Nevynechává také příležitost, aby se aktivně zúčastnil angiologických sjezdů, jeho přednášky často odkrývají přehlížený klinický problém nebo se týkají celospolečensky závažného tématu.

Milý Jirko, dovol, abych Ti za všechny bývalé i nynější spolupracovníky k letošnímu jubileu pogratuloval a popřál, aby všechno dobré, co Tě v životě potkalo, pokračovalo v plné míře i v dalších letech a všechna negativa aby se Ti vyhýbala.

Karel Roztočil

Nízkomolekulární hepariny u nádorových onemocnění

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) se užívají v celé řadě indikací. Své místo mají v profylaxi tromboembolie v operativních i interních oborech, v antikoagulačním zajištění hemodialýzy, při akutních koronárních příhodách, v překlenovací antikoagulační léčbě i iniciaci antikoagulační léčby warfarinem.[1,2] Jaký je vztah LMWH a nádorových onemocnění? Tuto otázku si ve své přednášce na 25. česko-slovenském angiologickém sympoziu v Lednici položila doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

Navzdory tomu, že nízkomolekulární hepariny jsou v praxi užívány již řadu let, stále probíhá intenzivní zkoumání jejich vlastností a účinku. Probíhá celá řada studií, které sledují efekt LMWH v dalších, zatím nezavedených indikacích.

Nízkomolekulární hepariny byly vyvinuty frakcionací heparinu. Podle způsobu frakcionace vzniká výsledný LMWH, jež se vzájemně liší molekulovou hmotností (2 000–9 000). K zajištění antikoagulační aktivity je potřeba základní řetězec pěti sacharidových jednotek, ostatní části řetězce mají specifické funkce (vazbu k antitrombinu, aktivaci/inhibici jiných faktorů hemostázy, reparačních pochodů ad.). Rozdíly v celkové délce řetězce LMWH a jeho složení vedou k nejpodstatnějšímu rozdílu mezi jednotlivými LMWH, a tím je poměr působení anti Xa ku anti IIa.

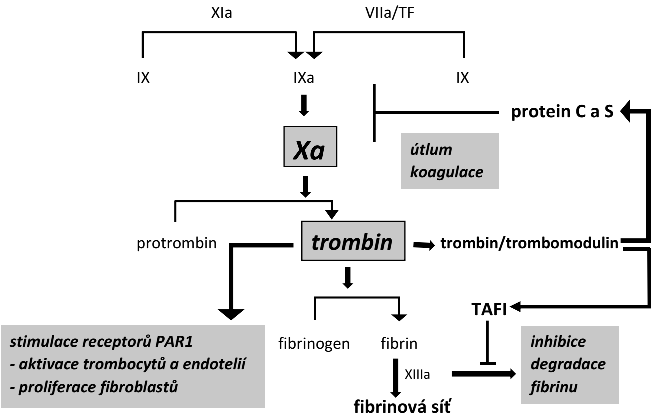
Tab. 1: Odlišnosti v anti Xa/anti IIa působení jednotlivých LMWH[3]

	anti FXa (IU/mg/l)	anti FIIa (IU/mg/l)	poměr aXa/aIIa
heparin	193	193	1
dalteparin	130	52	2,5
nadroparin	95–130	27–37	3,5
enoxaparin	100	25	3,9
bemiparin	80–100	10–12,5	8

Biologické vlastnosti (mimo antikoagulační působení) LMWH zahrnují inhibici heparanázy jako promotoru angiogeneze (a tím antimetastické působení), inhibici proliferace a indukce apoptózy nádorových buněk, antiangiogenní působení vazbou a inhibicí VEGF, antagonizaci buněčné adheze.

Trombin (faktor IIa) má zásadní význam v procesu koagulace při přeměně rozpustného fibrinogenu na nerozpustná fibrinová vlákna. Současně má ale také řadu dalších katalytických a regulačních funkcí v rámci koagulační kaskády. Má vliv na útlum koagulační kaskády prostřednictvím proteinu C a kofaktoru S, navázáním na trombomodulin může inhibovat TAFI a tím inhibovat degradaci fibrinu. Dále může stimulovat receptory PAR1 a tím ovlivňovat aktivaci trombocytů a endotelií a proliferaci fibroblastů, což se může jevit potenciálně významné z hlediska onkologického. LMWH tak působením na faktor Xa ovlivňují pravděpodobně všechny tyto katalytické a regulační funkce trombinu.

Obr. 1: Katalytické a regulační funkce trombinu[1]



Je dobře známo, že nádorová buňka ve zvýšené míře stimuluje riziko trombózy. Má prokoagulační aktivitu, současně působí na adhezivní molekuly, prostřednictvím tkáňového faktoru i ovlivněním řady cytokinů, růstových faktorů a proteáz. Antikoagulační terapie u pacientů s karcinomem má za úkol nejen léčit vzniklou trombózu, ale působit i preventivně proti jejímu vzniku u potenciálně vysoce rizikového pacienta. Významnou otázkou je, zda antikoagulační terapie pomocí LMWH může mít pomocný antitumorózní efekt.

Během onkologického onemocnění prodělá venózní tromboembolickou nemoc přibližně 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění zvyšuje riziko vzniku VTE 4,1–6,9x, společně s chemoterapií pak dokonce 6,5–9,9x. Pravděpodobnost vzniku VTE je nejvyšší v prvních šesti měsících od stanovení diagnózy, následně stoupá s operačními zákroky, systémovou léčbou či hospitalizací. Onkologický pacient má během antikoagulační terapie také 2–5x vyšší riziko rekurence VTE oproti nemocnému bez onkologického onemocnění. Tromboembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou.[7]

LMWH komplexně vstupuje do interakcí mezi buněčnými faktory a nádorem. Stimuluje tvorbu TFPI, který inhibuje tkáňový faktor (TF) exprimovaný na povrchu nádorových buněk. TF aktivuje koagulační kaskádu, stimuluje růstové faktory a tvorbu cytokinů. LMWH inhibuje nádorem indukovanou destičkovou aktivaci. Dále ovlivňuje stromální proteiny inhibicí adheze buněk danou selektiny a restauruje endoteliální glykokalyx. LMWH má také protizánětlivé působení.[1,4]

Z onkologického hlediska je významná role tkáňového faktoru, který je zvýšeně exprimován v nádorové tkáni a vede k in-

dukci angiogeneze, modulaci migrace a invazivity nádoru. Léčebná blokáda tkáňového faktoru je jednou ze zkoumaných terapeutických cest. Ve výzkumu a vývoji jsou monoklonální protilátky, antikoagulační proteiny a stále zkoumáno je mj. i působení LMWH.

Dalšími potenciálními mechanismy antineoplastického působení LMWH je ovlivnění chemokinů (prevence metastázování inhibicí chemokinového receptoru 4), prostřednictvím stromálních proteinů a ochranou a obnovou glykokalyx (poškození glykokalyx zvyšuje vaskulární permeabilitu). LMWH vede ke stabilizaci proangiogenního růstového faktoru (VEGF), což by mohlo vést k antiangiogennímu efektu. Z imunologického pohledu může být důležitý vliv na zvýšení NK buněk a stimulace aktivity interferonu, jako brzda aktivace leukocytů a komplementu a další.

Klinické studie s onkologickými pacienty bez DVT neukazují jednoznačné výsledky LMWH na celkové přežití pacientů. V případě léčby TEN u onkologických pacientů jsou však jasná doporučení vycházející z dostatečných klinických důkazů.

Aktuální doporučení[5] mj. konstatují:

- K léčbě TEN u nemocných s nádorem je upřednostněna léčba LMWH proti VKA nebo NOAC.
- K léčbě recidivy TEN při léčbě non-LMWH antikoagulanciem je doporučeno převedení na LMWH.
- Při recidivě TEN při léčbě LMWH je doporučeno zvýšení dávky LMWH.

Vzhledem k tomu, že různé typy nádorů mají významně různý trombogenní potenciál, bude se pravděpodobně lišit i přínos LMWH v závislosti na typu onkologického onemocnění. Mezi rizikové nádory z hlediska vzniku TEN patří především nádory pankreatu, mozku, žaludku a hematologické nádory.[1,6]

Nízkomolekulární hepariny jsou stále základem prevence i léčby žilní tromboembolie u onkologicky nemocných pacientů. Jejich podávání vede ke snížení vzniku recidivy TEN, což je možným důvodem delšího přežití pacientů v některých studiích. Z dostupných klinických studií nelze zatím doložit, zda LMWH mají přídatný antineoplastický potenciál.

Literatura

1. Karetová, D., Bultas, J. LMWH a nádorová onemocnění. Přednáška na 25. česko-slovenském angiologickém sympoziu s postgraduální tematikou. Lednice, 12.–14. 6. 2019.
2. Nízkomolekulární hepariny, indikace a dávkování. Česká společnost pro trombózu a hemostázu. (online: csth.cz/soubory/lmwh.pdf) [cit. 20. 8. 2019]
3. Gerotziafas, G. T., Petropoulou, A. D., Verdy, E. et al. Effect of anti-factor X and anti-factor IIa activities of low-molecular-weight heparins upon the phases of thrombin generation. J Thromb Haemost 5, 5: 955–962, 2007.
4. Bochenek, J., Püskűllüoglu, M., Krzemieniecki, K. The antineoplastic effect of low-molecular-weight heparins – a literature review. Conetemp Oncol (Pozn) 17, 1: 6–13, 2013.
5. Kearon, C., Aki, E. A., Blaivas, A. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guidelines and Expert Panel Report. Chest 149, 2: 315–352, 2016.
6. Stein, P. D., Beemath, A., Meyers, F. A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med 119, 1: 60–68, 2006.
7. Halámková, J., Penka, M. Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní tromboembolické nemoci u onkologicky nemocných. Klin Onkol 30, 2: 100–105, 2017.

upoutávka

14. ÚNOR 2020, Pavilon A Černá louka, Ostrava

7. ročník

Multidisciplinární přístup v péči (nejen) o nohy diabetiků

černá louka

MULTIDISCIPLINÁRNÍ PŘÍSTUP V PÉČI NEJEN O NOHY DIABETIKŮ 7. ročník

www.nohy-diabetiku.cz

Rozsáhlá data z norského zdravotního registru potvrzují protinádorový potenciál warfarinu

Warfarin je kumarinový derivát, nepřímé perorální antikoagulancium. Blokuje vitamin K, čímž inhibuje syntézu vitamin-K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX a X). Jedná se o lék, který byl do praxe zaveden již v 50. letech minulého století a existují mohutné zkušenosti s jeho užitím v antikoagulační léčbě.

Všeobecně je znám silný vztah mezi zhoubnými nádory a vznikem venózního tromboembolismu. Zhoubné nádory jsou spojeny se zvýšeným rizikem venózních tromboembolických příhod. Tyto příhody mohou vznikat ještě před odhalením nádoru. Nádory jsou příčinou vysoké recidivy TE příhod. Naopak cévní příhody jsou častou příčinou mortality onkologických pacientů.[1,8]

Antikoagulancia zabraňují recidivě VTE a již tím mohou zlepšit prognózu nemocných s nádory.

Již brzy po uvedení warfarinu do praxe, v 60. letech 20. století, byla zaznamenána první pozorování, která spojovala warfarin s protinádorovými a antimetastatickými účinky. Preklinické a klinické studie s warfarinem i různé experimentální modely nádorových systémů prokazovaly protinádorový potenciál warfarinu.

Takové výsledky byly doloženy například ve známé Veterans Administration Cooperative Study, která pro pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic léčené krom chemoterapie také warfarinem prokázala významné prodloužení doby do progrese onemocnění (p=0,016) a významné zlepšení délky přežití (p=0,018), včetně skupiny pacientů s diseminovaným onemocněním již na počátku studie.[3,8]

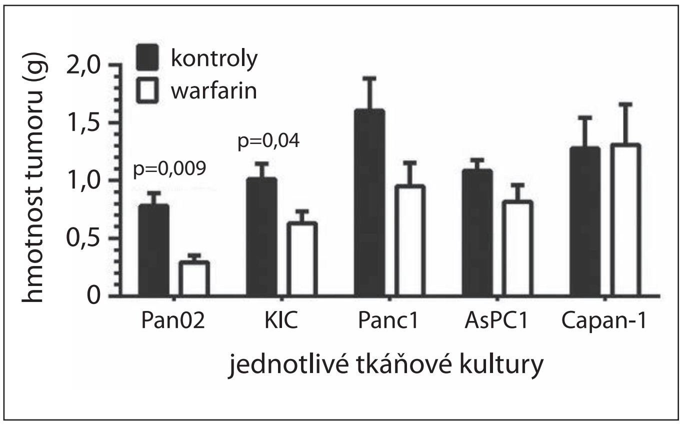
Dalším příkladem takové studie je CALGB, jež testovala dvě formy chemoterapie s/bez přidané terapie warfarinem, u nemalobuněčného karcinomu plic prokázala pro terapii s přidáním warfarinu lepší odpověď na léčbu chemoterapií a prodloužení doby do progrese nemoci.[4]

Zajímavá data v tomto ohledu poskytla také prospektivní randomizovaná studie, která sledovala délku užívání perorální antikoagulace po první epizodě venózního tromboembolismu (šest týdnů versus šest měsíců) a pravidelně následně vyhodnocovala výskyt nových případů rakoviny. Po průměrně 8,1 letech sledování byly z dat Swedish Cancer Registry vyhodnoceny všechny nově diagnostikované případy rakoviny a příčiny úmrtí u sledované studijní populace. Ty pak byly srovnány s populačními daty obecného výskytu jednotlivých typů rakoviny. Rakovina byla diagnostikována u 13 % pacientů, standardizovaný poměr incidence u nových případů rakoviny byl 3,4 (95% CI 2,2–4,6) pro první rok po tromboembolické příhodě a během následujících pěti let zůstal mezi 1,3 a 2,2. Rakovina byla diagnostikována u 15,8 % nemocných, kteří obdrželi šestitýdenní léčbu warfarinem a u 10,3 % pacientů s šestiměsíční léčbou warfarinem po tromboembolické příhodě. Rozdíl byl způsoben především výskytem nových urogenitálních karcinomů. Rozdíl se projevil až po dvou letech sledování a zůstal významný i po adjustaci na pohlaví, věk a příčinu tromboembolismu.[6]

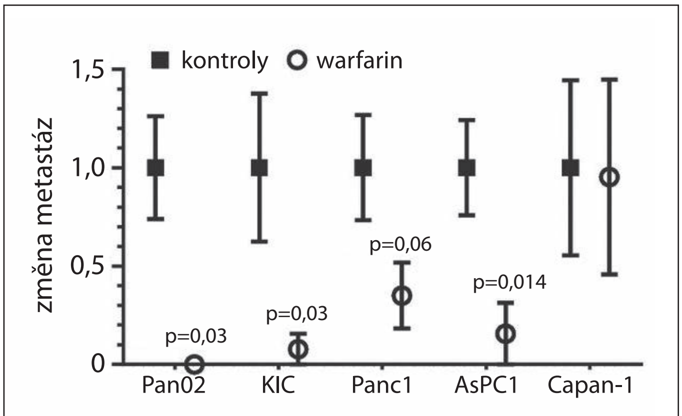
Hromadily se tak důkazy, že warfarin má protinádorové účinky, nicméně mechanismus tohoto působení nebyl jasný. Nejprve byly protinádorové účinky warfarinu připisovány na vrub inhibice trombózy. Nedávno však bylo zjištěno v nádorových tkáňových modelech, že warfarin inhibuje tumorigenezi prostřednictvím tyrozinkinázového AXL receptoru, čímž zvyšuje protinádorovou imunitní odpověď. Protinádorový potenciál warfarinu je tedy zřejmě zčásti důsledkem zvýšeného imunitního protinádorového dohledu (surveillance) v časných stadiích rakoviny.

Aktivace AXL je způsobena jeho ligandem Gas6, což je protein závislý na vitaminu K. Již dávka warfarinu,

Obr. 1: Změna velikosti tumoru pankreatu u různých tkáňových kultur[7]



Obr. 2: Metastázování tumoru pankreatu (incidence metastáz) v tkáňové kultuře[7]



která není dostatečná pro antikoagulační působení, inhibuje tento receptor. Jeho inhibice vede k zastavení progrese nádoru (v modelovém případě pankreatu). Warfarin dále inhibuje migraci nádorových buněk závislých na AXL, invazivitu a proliferaci, zvyšuje apoptózu buněk nádoru a citlivost na chemoterapii (obr. 1, 2). Stejně jako warfarin by zřejmě mohly působit jiné tumor specifické látky zaměřené na inhibici AXL receptoru, zatím však žádné nejsou známy.[1,7]

Zásadní důkaz o protinádorových účincích warfarinu poskytla populační observační studie provedená v Norsku a publikovaná v nedávné době. Její prioritní otázkou bylo, zda užívání warfarinu je protektivním faktorem vzniku rakoviny.[2]

Vycházela ze skutečnosti, že warfarin užívá celosvětově 5–10 % dospělé populace vyspělých zemí pro prevenci a léčbu tromboembolických příhod. I proto, že v řadě indikací jsou nově preferována nová antikoagulancia oproti warfarinu, pokládali autoři studie za významné jednoznačně objasnit relevanci protinádorového potenciálu warfarinu.[2]

Koncipovali rozsáhlou populační studii, která zahrnula v podstatě celou norskou populaci ve věku nad 50 let. Data čerpali z národní databáze Norwegian National Registry, rozsáhlého registru Cancer Registry of Norway a databáze preskripce (Norwegian Prescription Database). Sledování zahrnulo období 2004–2012. Studijní kohorta zahrnula 1 256 725 osob a analyzovány byly všechny nově vzniklé případy rakoviny mezi lety 2006 až 2012.[2]

Populaci rozdělili do dvou skupin – na uživatele a neuživatele warfarinu. Vzhledem k předpokládanému mechanismu působení a potřebné expozici byla skupina uživatelů warfarinu definována tak, že muselo jít o osoby, které užívají warfarin minimálně po dobu šesti měsíců a (v případě osob s nádorem) nejméně dva roky před vznikem nádoru.[1,2]

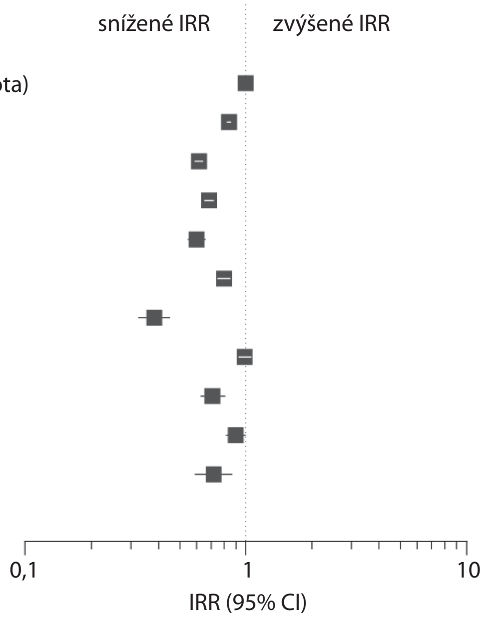
Ze studované populace 1 256 725 osob užívalo warfarin (z různé indikace) 7,4 % (92 942) osob. Během sledovaného období byl zachycen karcinom u 10,6 % (132 687) osob. Většina pacientů léčených warfarinem (77,1 %) byla léčena tímto lékem déle než 2 roky. Populace osob, které užívaly warfarin, byla v průměru o něco starší (70,2±8,2 roku) než část populace bez warfarinu (63,9±8,6 roku).[2]

Během studie vznikl zhoubný nádor u 8 754 (tj. 9,4 %) osob léčených warfarinem a u 123 933 (tj. 10,6 %) osob warfarinem neléčených. Nejčastějšími nádory byly, podle očekávání, karcinom prostaty, plic, tlustého střeva a prsu. Studie prokázala významně a signifikantně nižší riziko (IRR) vzniku rakoviny celkově u uživatelů warfarinu. Statisticky bylo prokázáno 16% snížení rizika nádoru (IRR 0,84, 95% CI 0,82–0,96). Týkalo se prakticky všech nejčastějších lokalizací vzniku nádoru, v případě rakoviny prostaty šlo o 31% redukci rizika, rakoviny plic 20% redukci (NSCLC IR 0,8, SCLC IR 0,71) a 10% redukci rakoviny prsu u žen.[1,2]

Jedinou výjimkou z nejčastějších typů nádorů, kde nebylo dosaženo statistické významnosti pro celou kohortu, bylo tlusté střevo. Při bližší analýze byla vybrána podskupina pacientů, kteří užívali warfarin pro fibrilaci síní (tím se z vyhodnocení vyloučila skupina pacientů, ve které mohl být warfarin podáván i pacientům s okultním nádorem). Při této analýze byl zjištěn ještě výraznější efekt warfarinu a statistická signifikance i pro karcinom tlustého střeva.[1,2]

Obr. 3: Adjustované incidence rate ratio (IRR) jednotlivých typů rakoviny v Norské populační studii[2]

typ nádoru	**IRR (95% CI)**
bez warfarinu	1 (referenční hodnota)
všichni na warfarinu	0,84 (0,82–0,86)
všichni na warfarinu z indikace fibrilace síní (FS)	0,62 (0,59–0,65)
karcinom prostaty	0,69 (0,65–0,72)
karcinom prostaty (FS)	0,60 (0,55–0,66)
karcinom plic	0,8 (0,75–0,86)
karcinom plic (FS)	0,39 (0,33–0,46)
karcinom tlustého střeva	0,99 (0,93–1,06)[NS]
karcinom tlustého střeva (FS)	0,71 (0,63–0,81)
karcinom prsu	0,90 (0,82–1,0)
karcinom prsu (FS)	0,72 (0,59–0,87)



www.warfarin-pmcs.cz®

Warfarin prokázal protektivní účinek proti nádorům, a to v širokém spektru nádorů a na velmi rozsáhlé populaci. Zasahuje nejčastější typy nádorů (prostata, plíce, prs, tlusté střevo) i řadu dalších, méně častých typů nádorů. Incidence některých typů rakoviny užíváním warfarinu ovlivněna nebyla a tato skutečnost by mohla korespondovat s nízkou AXL expresí u těchto typů nádorů (např. některých typů karcinomu kůže či lymfomů).
Rozsah studované populace, která se v podstatě kryje s celou populací Norska starší 50 let, a přísnější definice toho, je pokládáno za užívání warfarinu (minimálně šest měsíců), odstraňuje pochybnosti některých menších klinických studií o protektivním působení warfarinu. **Zdá se, že protektivní působení warfarinu na nejčastější typy rakoviny je definitivně potvrzeno.**

Tento nález by mohl mít důsledky pro výběr medikace u pacientů, kteří potřebují antikoagulaci. Nová antikoagulancia, která jsou aktuálně preferována v některých indikacích, tento benefit totiž zatím neprokázala.

Rozhodně jsou tyto výsledky, navzdory tomu, že se warfarin v praxi užívá již desítky let, významným podnětem k dalšímu výzkumu v této oblasti.

Literatura

1. Remková, A. Warfarin a protinádorový potenciál. Přednáška na: 23. česko-slovenské angiologické sympozium s postgraduální tématikou. Lednice, 12.–14. 6. 2019.
2. Haaland, G. S., Falk, R. S., Straume, O., Lorens, J. B. Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years. JAMA Intern Med 177, 12: 1774–1780, 2017.
3. Zacharski, L. R., Henderson, W. G., Rickles, F. R. et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: final report of VA Cooperative Study 75. Cancer 53: 2046–2052, 1984.
4. Chahinian, A. P., Proppert, K. J., Ware, J. H. et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 7, 8: 993–1002, 1989.
5. Maurer, L. H., Herndon, J. E., Hollis, D. R. et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 15, 11: 3378–3387, 1997.
6. Schulman, S., Lindmarker, P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial. N Engl J Med 34, 26: 1953–1958, 2000.
7. Kirane, A., Ludwig, K. F., Sorrelle, N. et al. Warfarin blocks Gas6-mediated axl activation required for pancreatic cancer epithelial plasticity and metastasis Cancer Rex 75, 18: 3699–3705, 2015.
8. Zacharski, L. R., Prandoni, P., Monreal, M. Warfarin versus low-molecular heparin therapy in cancer patients. Oncologist 10, 1: 72–79, 2005.

Vláknina a kardiovaskulární onemocnění

Karolína Hlavatá

OB klinika, Praha

Hlavatá, K. Vláknina a kardiovaskulární onemocnění. Kazuistiky v angiologii 6, 3–4: 37–39, 2019.

Vláknina je důležitou součástí naší stravy, mnohdy se ale zapomíná na její mnohostranný pozitivní vliv na zdraví. Studie ukazují, že vláknina plní řadu funkcí v gastrointestinálním traktu, má však významný vliv i na metabolismus. Mezi nejdůležitější úlohy v této oblasti patří prevence kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, hypertenze a obezity.

Doporučeného příjmu vlákniny, který činí pro dospělé osoby 30 g/den, dosahuje pouze malá část populace. Průměrný příjem vlákniny činí totiž zhruba polovinu doporučeného množství. Důvody mohou spočívat v nízké spotřebě ovoce, zeleniny, časté neoblíbenosti luštěnin a nedostatečném příjmu celozrnných obilovin.

Co je to vláknina a jak se dělí?

Pod pojmem vláknina jsou zahrnuty všechny součásti rostlinné potravy, na jejichž štěpení není enzymatický systém člověka vybaven. Přestože ne zcela správné, nicméně vžité je dělení vlákniny na základě rozpustnosti na rozpustnou a nerozpustnou.

Účinek jednotlivých druhů vlákniny je rozdílný, proto je důležité zařazovat do stravy různé druhy vlákniny, tedy jak bakteriemi štěpitelné polysacharidy (zelenina, ovoce), tak málo štěpitelné polysacharidy ze skupiny obilovin.

Rozpustná vláknina

Mezi rozpustnou vlákninu patří hemicelulózy, β-glukany, pektiny, rostlinné slizy, gumy a některé fruktany (např. inulin a frukto-oligosacharidy). Charakteristická je pro ně schopnost vázat značné množství vody, bobtnat a vytvářet viskózní až rosolovité roztoky. Rozpustná vláknina je fermentovatelná střevními bakteriemi za tvorby mastných kyselin s krátkým řetězcem (butyrát, propionát a acetát). Tyto mastné kyseliny posilují bariérové funkce střeva, působí protizánětlivě, fungují v prevenci kolorektálního karcinomu a slouží jako potrava pro kolonocyty. Mezi další účinky patří stimulace autonomního nervového sytému i produkce hormonů trávicího ústrojí. Mastné kyseliny s krátkým řetězcem také přispívají k poklesu krevního tlaku.

Díky schopnosti zvětšovat svůj objem rozpustná vláknina napomáhá navození pocitu sytosti, snižuje energetickou denzitu stravy a celkově vede ke konzumaci menšího množství energie. Její vyšší příjem také zpomaluje vyprazdňování žaludku, částečně brání přístupu trávicích enzymů k trávenině a tím zpomaluje trávení a vstřebávání živin. Výsledkem je pozitivní ovlivnění hladin glykemie, inzulinemie, snížení rezistence na inzulín a pokles hladin LDL-cholesterolu. Příjem rozpustné vlákniny by měl dosáhnout 6–10 g/den.

Dobrými zdroji rozpustné vlákniny jsou ovoce (především citrusy, jablka, rybíz, jahody, meruňky, nektarinky, hrušky, avokádo), zelenina (mrkev, brokolice, růžičková kapusta), oves, luštěniny (fazole, čočka, hrách, cizrna) a ořechy a semena (především lněné a slunečnicové semeno).

Pektin: nachází se především v ovoci, vysoký obsah mají například jablka a citrusy. Pektiny vytvářejí gely a mají schopnost vázat žlučové kyseliny, čímž je vysvětlován i jejich hypocholesterolemický efekt.

β-glukany: pozitivní účinky beta-glukanů spočívají ve vlivu na snížení hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, krevního tlaku, regulaci glykemie a příznivém ovlivnění zažívacích funkcí. Ovlivňují specifickou i nespecifickou imunitu, známé jsou jejich účinky protinádorové a antioxidační.

Inulin: inulin patří mezi fruktany. Chuťově působí sladce, ale neštěpí se amylázou, takže lidský organismus ho neumí využít. Ve střevě se chová jako prebiotikum. Stimuluje růst bifidogenních kmenů (*Bifidobacterium* a *Lactobacilllus*), které jej fermentují za vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem, oxidu uhličitého, metanu a vodíku. Potlačuje růst patogenních a potenciálně patogenních bakterií (*Bacteroides, Clostridium*) a bakterií čeledi *Enterobacteriaceae*. Inulin se také uplatňuje v prevenci a léčbě diabetu 2. typu. Dále způsobuje pokles hladin LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu v krvi, při zachování hladiny HDL-cholesterolu. Ovlivňuje také aktivitu žlučových kyselin, přispívá k prevenci kolorektálního karcinomu a nejspíše působí i na imunitní systém. Zdrojem inulinu je kořen čekanky, topinambury, banány, cibule, česnek, pór, chřest a černý kořen.

Nerozpustná vláknina

Nerozpustná vláknina bývá označována jako hrubá vláknina, je neviskózní a nefermentovatelná. Zdravotní význam nerozpustné vlákniny spočívá v tom, že zvětšuje objem stolice a zlepšuje střevní peristaltiku. Tím dochází ke kratšímu kontaktu toxických látek se sliznicí tlustého střeva a k jejich rychlejšímu vylučování. Nejvýraznější vliv na zvýšení hmotnosti stolice a urychlení pasáže střevem mají nevařené, hrubé pšeničné otruby. Nerozpustná vláknina se uplatňuje v prevenci zácpy, hemoroidů a také v prevenci zubního kazu.

Mezi nerozpustnou vlákninu patří:
- některé hemicelulózy
- celulóza (brukvovitá a kořenová zelenina, obilné otruby)
- lignin (zdřevnatělé části rostlin)

Zdrojem nerozpustné vlákniny jsou pšeničné a kukuřičné otruby, celozrnné obiloviny a výrobky z celozrnné mouky (celozrnný chléb, celozrnné těstoviny, celozrnný kuskus).

Tab. 1: Množství rozpustné a nerozpustné vlákniny ve vybraných potravinách[15]

potravina	vláknina (% sušiny) rozpustná	nerozpustná	celkem
jablka	5,6–5,8	7,2–7,5	12,8–13,3
broskve	4,1–7,1	3,4–6,4	7,5–13,5
jahody	5,1–7,7	6,8–10,6	11,9–18,3
pomeranče	6,5–9,8	3,9–5,2	10,4–15
mrkev	4,4–14,9	10,4–11,1	14,8–26
zelí	13,5–16,6	4,2–20,8	27,6–37,4
rajčata	0,8–3,5	3,2–12,8	6,7–13,6
zelený hrášek	5,9	15	20,9
fazole	7,2–12,4	9,1–9,6	16,8–21,5
brambory syrové	2,8–3,5	2,4–3,2	5,2–6,7
mouka pšeničná bílá	2	1,2	3,2
mouka pšeničná celozrnná	2,6	7,7	10,3
chléb žitný	6,7	6,6	13,3

Vláknina a kardiovaskulární onemocnění

Ve vztahu k onemocnění srdce a cév je stěžejní vliv vlákniny na pokles hladiny LDL-cholesterolu. Mechanismus účinku na snížení koncentrace cholesterolu je nejčastěji vysvětlován zvýšenou syntézou žlučových kyselin jako následku zvýšeného vylučování žluči stolicí. Svou úlohu zřejmě opět sehrávají i mastné kyseliny s krátkým řetězcem. Způsob, jakým vedou k poklesu cholesterolu, není zcela objasněn, pravděpodobně však zvyšují fekální exkreci žlučových kyselin a podporují vychytávání cholesteroly v játrech.

Vláknina a redukce hmotnosti

Jak již bylo zmíněno, vláknina může efektivně napomáhat hubnutí. Zpomaluje vyprazdňování žaludku, čímž prodlužuje pocit nasycení, a zvětšuje objem konzumované stravy. Vysoký obsah vlákniny ve stravě je zároveň spojen se sníženou energetickou denzitou potravy. Jednoduše řečeno, i při větším objemu stravy je výsledný energetický příjem nižší. Potraviny s vysokým obsahem vlákniny mají nižší obsah tuku a déle trvá jejich rozžvýkání. V kontextu toho je důležité konstatovat, že přestože jsou stále velmi populární nízkosacharidové a ketogenní diety, je i v rámci přísnějších redukčních režimů žádoucí zařazovat regulované množství obilovin a dalších potravin bohatých na vlákninu. Celozrnné obiloviny a výrobky z nich patří mezi nejvydatnější zdroje vlákniny a jejich vyřazení znamená velmi ztížené možnosti, jak doporučeného příjmu vlákniny dosáhnout. Příkladem jsou ovesné vločky, které ve 100 g obsahují 10 g vlákniny, kdežto většina druhů zeleniny poskytuje průměrně 2 g vlákniny/100 g.

Vláknina a diabetes mellitus

Některé studie ukazují, že strava s vyšším obsahem sacharidů o nižším glykemickém indexu a vysokém obsahu vlákniny má u diabetiků lepší efekt než konvenční dieta i než diety s vyšším obsahem tuků. Zvlášť výrazný efekt je připisován celozrnným obilovinám.

Na druhou stranu existují recentní studie, které prokazují velmi dobrý efekt ketogenních diet v léčbě diabetu. Význam ketogenních diet spočívá především v možnosti užívat menší množství léků, než je tomu v případě konvenčních diabetických diet.

Každopádně potraviny bohaté na vlákninu jsou zároveň cenným zdrojem antioxidantů a dalších sloučenin, které mohou příznivě ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Doporučený příjem vlákniny

Podle současných výživových doporučení by příjem vlákniny měl činit 30 g/den, čemuž odpovídá 16 g/1 000 kcal u žen a 12,5 g/1 000 kcal u mužů. Poměr nerozpustné a rozpustné vlákniny by měl být 3 : 1.

Příjem vlákniny nad 60 g/den již nepředstavuje větší přínos, naopak může být spojen s nepříjemnými vedlejšími příznaky (plynatost, bolest břicha, pocity plnosti, zácpa nebo naopak průjem). Příliš vysoký příjem vlákniny může také nepříznivě ovlivnit vstřebávání některých živin, především vápníku, hořčíku, zinku a železa.

Tab. 2: Obsah vlákniny ve vybraných potravinách[12]

potravina (100 g)	obsah vlákniny (g)
knäckebrot	18
ovesné vločky	10
chléb lámankový	6
těstoviny	5
pšeničný chléb, pečivo	4
fazole černé	23,4
sójové boby	15,4
špenát	3,9
kapusta růžičková	3,8
zelí	2,9
pórek	2,8
brambory	1,6
květák	1
banán	3,1
jablka	2,2
pomeranč	1,3
švestky	2,3

Jak zvýšit příjem vlákniny?

- při nákupu sledujte informace na obalech výrobků a preferujte výrobky s nutričním označením „s vysokým obsahem vlákniny“, což znamená, že ve 100 g potraviny je obsaženo

Zdroj obrázku: Pixabay

6 g vlákniny, nebo 3 g vlákniny/100 kcal. Označení „zdroj vlákniny" říká, že daný výrobek obsahuje 1,5 g vlákniny/100 g nebo 1,5 g vlákniny/100 kcal

- ovocné a zeleninové šťávy nahraďte čerstvým ovocem a zeleninou. Popřípadě vždy vybírejte 100 % ovocné a zeleninové šťávy, nejlépe připravené z celých kusů ovoce nebo zeleniny, ne z koncentrátů
- zařazujte kousek zeleniny nebo ovoce ke každému jídlu, vařte s použitím co největšího množství zeleniny; jednotlivé druhy střídejte, jezte pestře
- čerstvou zeleninu a ovoce jezte ke svačinám namísto nevhodných snacků (sušenky, chipsy, čokoládové tyčinky)
- nahraďte bílou rýži, chléb a těstoviny celozrnnými variantami, zkoušejte i jiné zdroje komplexních sacharidů bohatých na vlákninu (pohanka, bulgur, quinoa)
- maso nahraďte minimálně 2× v týdnu luštěninami
- snažte se masové pokrmy „ředit" luštěninami (například přidejte luštěniny do sekané nebo karbanátků, mleté maso částečně nahraďte sójovými výrobky)
- přidávejte luštěniny, ořechy a semena do salátů, pečiva nebo smoothie
- na zahuštění pokrmů vyzkoušejte brambory, kořenovou zeleninu nebo luštěninové mouky

Ukázkový jídelníček s vysokým obsahem vlákniny

Snídaně: žitný chléb s tvarohovou pomazánkou a bylinkami, rajčata, sklenka 100% džusu

Přesnídávka: 2 plátky knäckebrotu, arašídové máslo, menší banán

Oběd: polévka špenátová, celozrnné těstoviny s boloňskou omáčkou ze sójové drti a hovězího masa, míchaný salát

Svačina: kefírové mléko s lněným semenem a lžící ovesných vloček

Večeře: celozrnná tortilla, bílé fazole s česnekem a cuketou, hlávkový salát

Literatura

1. Costa, G. T., Guimarães, S. B., Sampaio, H. A. Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose: an overview. Acta Cir Bras 27, 3: 279–282, 2012.
2. Della Pepa, G., Vetrani, C., Vitale, M., Riccardi, G. Wholegrain intake and risk of type 2 diabetes: evidence from epidemiological and intervention studies. Nutrients 10, 9: E1288, 2018.
3. Erkkilä, A. T., Lichtenstein, A. H. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? J Cardiovasc Nurs 21, 1: 3–8, 2006.
4. Grofová, Z. Vláknina. Med Praxi 6, 4: 206–208, 2009.
5. Kahleová, H. et al. Vegetariánská strava v léčbě diabetu. Praha: Maxdorf, 2013.
6. Kasper, H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada, 2015.
7. Kohout, P. Může strava bohatá na vlákninu předcházet rakovině a infarktu? Interní Med 10, 12: 558–561, 2008.
8. McRae, M. P. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of meta-analyses. J Chiropr Med 16, 4: 289–299, 2017.
9. Miyamoto, J., Kasubuchi, M., Nakajima, A. et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. Curr Opin Nephrol Hypertens 25, 5: 379–383, 2016.
10. Mozaffarian, D., Kumanyika, S. K., Lemaitre, R. N. et al. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. JAMA 289, 13: 1659–1666, 2003.
11. Referenční hodnoty pro příjem živin. SPV, 2011.
12. Svačina, Š. et al. Klinická dietologie. Praha: Grada, 2008.
13. Svačina, Š. et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén, 2010.
14. Tuka, V. Preventivní kardiologie pro praxi. Praha: NOL, 2018.
15. Velíšek, J. Chemie potravin 1. Tábor: Ossis, 1999.
16. Westman, E. C., Tondt, J., Maguire, E., Yancy W. S. Jr. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. Expert Rev Endocrinol Metab 13, 5: 263–272, 2018.
17. Wirström, T., Hilding, A., Gu, H. F. et al. Consumption of whole grain reduces risk of deteriorating glucose tolerance, including progression to prediabetes. Am J Clin Nutr 97, 1: 179–187, 2013.
18. Wu, H., Flint, A. J., Qi, Q. et al. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: two large prospective studies in US men and women. JAMA Intern Med 175, 3: 373–384, 2015.
19. Ye, E. Q., Chacko, S. A., Chou, E. L. et al. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. J Nutr 142, 7: 1304–1313, 2012.
20. Zhao, Y., Liu, J., Hao, W. et al. Structure-specific effects of short-chain fatty acids on plasma cholesterol concentration in male syrian hamsters. J Agric Food Chem 65, 50: 10984–10992, 2017.

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

Naše první zkušenosti se Sorelexem

Petra Hyksová
LDN, OLÚ Albertinum, Žamberk

81letá žena byla přijata na oddělení LDN k opakovanému hojení bércových vředů dolních končetin (DKK) při chronické žilní insuficienci.

Bércové vředy se jí poprvé objevily v roce 1984 na levé dolní končetině a opakovaně byly komplikovány erysipely. Vředy byly několikrát krátce zhojeny, a to i na našem oddělení LDN v Žamberku – naposledy na jaře roku 2017.

Po propuštění domů žila paní sama, byla schopna chůze o francouzských holích. Pravidelně za ní docházela dcera. Přibližně po dvou měsících se vředy objevily znovu na obou končetinách. Převazy byly prováděny agenturou domácí péče, převážně za použití materiálů se stříbrem. Protože se defekty nedařilo zhojit, i když byly celkem malého rozsahu, byla pacientka v listopadu 2017 opět přijata na naše pracoviště.

Jedná se polymorbidní a obézní, současně však orientovanou a spolupracující pacientku. V anamnéze pacientky jsou opakované plicní embolie, trvalá antikoagulace (warfarin), CHOPN, astma, anemie, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční.

Při příjmu měla ulcerace na obou končetinách. Na PDK vřed velikosti 0,5 cm s povleklou spodinou a mírnou sekrecí. PDK byla v prosinci zhojena. Na LDK vřed velikosti 1,5×1,5 cm s povleklou spodinou a mírnou sekrecí.

Převazy byly prováděny obden s terapeutickým krytím Braunovidon mřížka (B. Braun). Přes den měla aplikovány kompresivní bandáže dolních končetin.

Postupně docházelo k pomalé progresi ulcerace na LDK. Lokální léčba vč. terapeutických krytí zahrnula Melgisorb Ag, Ialugen, Hcel a Flamigel.

V březnu 2018 pacientka prodělala virózu. Následovala dekompenzace krevního tlaku, zhoršení renálních funkcí a celkově celého zdravotního stavu, včetně psychiky. Narostla bolestivost při převazech. Přesto odmítla veškeré snahy o nasazení analgetik a antidepresiv pro přesvědčení o jejich neefektivitě. Nakonec jí byl podáván hydromorfon tbl (Palladone-SR). Pacientka opakovaně navštěvovala chirurgickou ambulanci a poradnu chronických ran. Výsledek angiografického vyšetření neukázal postižení tepen a tkáňová biopsie neprokázala přítomnost nádorových struktur a vaskulitidy. Hojení rány však bylo bez výraznějšího posunu, v kultivačním nálezu byla prokázána masivní přítomnost *Pseudomonas aeruginosa* a pacientka byla vystavena nepříznivé prognóze amputace končetiny.

V boji o záchranu končetiny jsme se nevzdali. Měli jsme možnost seznámit se s převazovým materiálem Sorelex (Contipro) a využít jej v naději na záchranu končetiny. V dubnu 2018 byla ulcerace s povleklou nekrotizující spodinou, okolí rány bylo zánětlivé se střední sekrecí. Převazy byly prováděny každé tři dny, později každé čtyři dny, končetinu jsme sprchovali (pacientka tak lépe tolerovala snímání obvazu), jako obkladový roztok byl využit Prontosan (15 minut). Okolí rány jsme ošetřovali Menalind pastou (prevence macerace), na ránu užívali krytí Sorelex, sekundární krytí a naložení kompresivní bandáže obou dolních končetin. Silné bolesti při převazu byly řešeny aplikací MO injekcí. Sekundární krytí bylo měněno denně podle sekrece rány. Díky aplikaci Sorelexu došlo ke zlepšování stavu rány.

Pacientka spolupracovala, zlepšil se její celkový zdravotní i psychický stav. Byla v dobré náladě. Každý další převaz nás utvrzoval v tom, že jsme vykročili správným směrem. V červnu 2018 jsme léčbu Sorelexem ukončili. Rána byla čistá, s mírnou sekrecí, epitelizovala od okrajů. Převazy byly následně prováděny s použitím materiálu Hcel (modifikovaná celulóza). V září jsme se vrátili k léčbě Sorelexem, protože došlo k mírnému zhoršení stavu ulcerace. Léčba trvala celkem 13 měsíců s pozitivním výsledkem. Pacientka se vrátila domů a nám se potvrdilo rčení „Nikdy to nevzdávej".

Vzhledem k velmi dobrým výsledkům v oblasti léčby rány plánujeme v našem zařízení, Odborném léčebném ústavu Albertinum v Žamberku, v roce 2020 zřídit samostatné oddělení se specializací na léčbu chronických ran.

Obr. 1: První aplikace Sorelex (24. 4. 2018)

Obr. 2: Stav rány k 29. 5. 2018

Obr. 3: Stav rány k 19. 6. 2018

Obr. 4: Stav rány k 20. 9. 2018

Obr. 5: Stav rány k 21. 2. 2019

Obr. 6: Stav rány k 23. 4. 2019

Zdroj obrázků: archiv autorky

Jean Baptiste Denis

1643 (?) – 3. 10. 1704

Francouzský filozof, přírodovědec, matematik a lékař Jean Baptiste Denis je nesmazatelně zapsán do historie světové medicíny tím, že jako první provedl transfuzi krve u člověka.

Narodil se v Paříži v rodině inženýra, který byl francouzským králem **Ludvíkem XIV**. (1638–1715) pověřen vést stavební práce zajišťující distribuci vody z řeky Seiny od čerpadla u Marny do fontán v zámku Versailles. Mladý Jean Baptiste studoval prý medicínu na univerzitě v Montpellieru, ale doklad o udělení titulu doktora medicíny se v archivu této univerzity nepodařilo nalézt.

Poté působil v Paříži původně jako profesor filozofie a matematiky a v roce 1664 vydal své přednášky z filozofie, matematiky a lékařství v podobě konferenčních zpráv. Současně působil jako osobní lékař francouzského krále **Ludvíka XIV.** Zasazoval se o úzkou návaznost filozofie, matematiky a medicíny.

Připojil se ke skupině filozofů a vědců sdružených kolem **Huberta de Montforta**, která se sešla k diskusi o nové filozofii této skupiny, podobně jako skupina vědců v Londýně, která předcházela vzniku Královské společnosti. Když ale byla v Paříži založena v roce 1666 Akademie věd, Montfortova skupina se jejího založení nezúčastnila a pokračovala ve svých vlastních jednáních.

Jak uvádí slovenský historik **doc. MUDr. Ján Junas** ve své publikaci *Průkopníci medicíny*, Denise výrazně ovlivnil objev krevního oběhu slavného anglického lékaře **Williama Harveye** (1578–1657), lékaře dvou anglických králů **Jakuba I.** (1566–1625) a **Karla I. Stuarta** (1600–1649). Právě Harveyův objev přivedl Denise k myšlence uskutečnit převod krve jednoho člověka druhému. Nejprve dělal pokusy se zvířaty. Dne 3. března 1667 provedl Denis experimentální transfuzi mezi dvěma psy. Dne 2. dubna 1667 pak uskutečnil transfuzi krve od tří telat třem psům.

A pak –15. června 1667 ve svých 32 letech – uskutečnil první úspěšnou transfuzi krve u šestnáctiletého chlapce, který měl vysoké horečky a byl ve velmi těžkém stavu (byl pochopitelně chudokrevný a vysílený) po dvacetinásobné venesekci (pouštění žilou), tehdy všeobecně vžitém léčebném výkonu. Použil při tomto výkonu 12 uncí beránčí krve, štěstěna stála při něm, protože mladík nejen transfuzi přežil, ale měla prý dokonce dobrý účinek. Krev Denis převáděl z krční tepny beránka do ramenní žíly chlapce. Mladík se probral z letargie, a dokonce prý postupně přibýval na váze, což bylo překvapením pro všechny, kdož ho znali. Ptáte se, proč právě beránčí krev? Tehdy se soudilo, že právě beránci jako nevinná zvířata se nejlépe hodí k poskytnutí krve pro hříšné lidi.

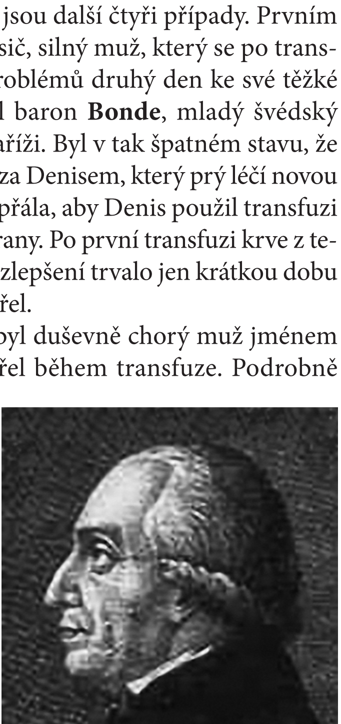
Zůstaňme ještě na okamžik u beránků, po staletí považovaných za posvátná zvířata. Jejich krev byla například používána při epilepsii, při různých duševních poruchách, při sešlosti věkem, ale také třeba pro zuřivce či při nesouladu v manželstvích. Před transfuzí se vždy nemocnému odebírala „špatná“ krev, čili mu bylo vlastně pouštěno žilou.

Beránci jsou spojeni ještě se dvěma zajímavými příklady. Úsměv na tváři dnes vzbuzuje návrh, který byl podán v roce 1870, aby každý voják ve válce měl s sebou v torně nikoli maršálskou hůl, jak se říká, ale právě beránka s obnaženou krční žilou, z níž by bylo možné v případě potřeby okamžitě provést transfuzi. S beránkem se pojí konečně i první doložená transfuze na území naší vlasti. Bylo to 12. srpna 1879, provedl ji asistent chirurgické kliniky v Praze doktor **Antonín Erpek** a použil k ní – beránčí krve.

Vraťme se ale k Denisovi, který svůj pokus vykonal ve spolupráci s proboštem francouzských chirurgů **Paulem Emmeresem** (1621–1690). Denis o svém prvním pokusu informoval 25. června 1667 ve zveřejněném vytištěném dopisu již výše zmíněného **Huberta de Montforta**, státního rady a „prvního ministra žádostí“ u dvora krále **Ludvíka XIV.**, což připomíná **Karel Nouza** ve své knize *Rouby života*. Tento dopis byl poslán i londýnské Královské společnosti a 22. července 1667 vyšel ve 27. čísle časopisu *Filosofické transakce*. O svých dalších pokusech psal Denis zprávy ve formě listů do různých francouzských časopisů v letech 1667–1668 a v roce 1670 je pak souborně vydal v podobě knihy.

Denis v transfuzích pokračoval a zdaleka ne všechny byly úspěšné. Konkrétně doloženy jsou další čtyři případy. Prvním z nich byl pětačtyřicetiletý nosič, silný muž, který se po transfuzi beránčí krve vrátil bez problémů druhý den ke své těžké práci. Druhým případem byl baron **Bonde**, mladý švédský šlechtic, který onemocněl v Paříži. Byl v tak špatném stavu, že jej lékaři, kteří jej léčili, poslali za Denisem, který prý léčí novou metodou. Baronova rodina si přála, aby Denis použil transfuzi jako poslední prostředek záchrany. Po první transfuzi krve z telete se baron cítil lépe, ale toto zlepšení trvalo jen krátkou dobu a během druhé transfuze zemřel.

Příjemcem třetí transfuze byl duševně chorý muž jménem **Antoine Mauroy**, který zemřel během transfuze. Podrobně tento případ popisuje profesor bratislavské lékařské fakulty **Mikuláš Hrubiško** ve své knize *Transfuze krve*: *„... Denis chtěl pacienta uklidnit „mírnou“ krví telete. I tento převod původně dopadl dobře. Když však převod opakoval, dostal nemocný náhle bolesti v kříži a údech, zčervenal ve tváři a těžko dýchal. V následujících dnech měl krvavou moč. Přesto byla*



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

PRAGUE
ANGIO 2020

Pořádá:
Nadační fond VFN
pod odbornou záštitou II. interní kliniky VFN
a České angiologické společnosti ČLS JEP

7. 1. 2020

v sále Autoklubu ČR

Opletalova 29, Praha 1

www.gsymposion.cz

provedena po čase ještě třetí transfuze telecí krve; hned po podání malého množství však došlo k prudké a těžké chorobné reakci. Nemocný se dusil, dostal prudké bolesti v hlavě, kříži a údech a posléze zemřel...“.

Vyvstalo podezření, že mohl být otráven svou ženou, která však Denise obvinila, že jí zabil manžela. Profesor **Miloš Netoušek** (1889–1968), přednosta I. interní kliniky v Praze, ve své publikaci *Krevní převod* uvádí, že třetí převod krve se z technických důvodů vůbec neuskutečnil a nemocný zemřel z jiných důvodů. Denisovi odpůrci však přesto rozpoutali proti němu rozsáhlou kampaň. Denis se bránil soudní cestou a dne 17. dubna 1668 byl rozhodnutím soudu zbaven všech podezření. Soud ale současně zakázal provádění krevních transfuzí bez souhlasu Lékařské fakulty pařížské univerzity. Denis ještě stihl provést transfuzi u jedné ochrnuté ženy. Pak již provádění transfuzí v Paříži ustalo.

Známý český urolog **MUDr. Jiří Švejnoha** (publikující pod pseudonymem **Jiří Noha**) ve své pozoruhodné publikaci nazvané *Lékař léčí, příroda uzdravuje* popisuje tuto událost z roku 1667 jako společenský skandál, který otřásal tehdejší Paříží. Nebylo obvyklé, aby lékař byl obviněn z vraždy přímo pří výkonu svého povolání. Měl však proti sobě církev, která pokusy s krví označovala za hřích, i kolegy-profesory z lékařské fakulty pařížské univerzity. Díky své dosavadní bezúhonnosti byl doktor Denis obvinění zproštěn a Paříž se tak jeho popravy nedočkala. Transfuze krve však později zakázal dokonce francouzský parlament.

Transfuze se stala předmětem otevřené polemiky a bohužel – většina lékařů ji zavrhla. V roce 1679 vydal kritický spis **Georg Abraham Mercklin** (1644–1702) a v roce 1682 pak **Michael Ettenmüller** (1644–1683). Oba spisy připomínají nedostatečné poznání složení krve a odráží se v nich učení církve, podle něhož je transfuze hříchem.

Další pokusnou transfuzi vykonal pak až v roce 1818 anglický profesor fyziologie a porodnictví **James Blundell** (1790–1878). Ten tehdy použil lidskou krev pro záchranu života hned u dvou pacientů. Rodičce po velké ztrátě krve zachránila transfuze život, u druhého pacienta však došlo ke smrtelnému rozpadu červených krvinek. Musíme si v této souvislosti uvědomit, že krevní skupiny patřily tehdy ještě mezi neodhalená tajemství lidské krve. Blundell vydal v roce 1824 knihu o transfuzi, v níž zejména zdůraznil správnou zásadu, že člověku má být převáděna pouze lidská krev.

Dodejme, že Denis byl v roce 1673 pozván do Anglie, kde si anglický král **Karel II.** přál být blíže seznámen s prováděním transfuzí. Denis zde za pomoci transfuzí krve úspěšně léčil francouzského velvyslance v Anglii a několik soudců. I když dostal nabídku, aby v Anglii zůstal, cítil se zde nespokojený a vrátil se do Paříže, kde pokračoval ve svých pokusech v oblasti přírodních věd a matematiky. Nikdy již ale neprovozoval lékařskou praxi a již se znovu nezajímal o transfuze krve. Zemřel náhle v Paříži dne 3. října 1704.

Mgr. Josef Švejnoha