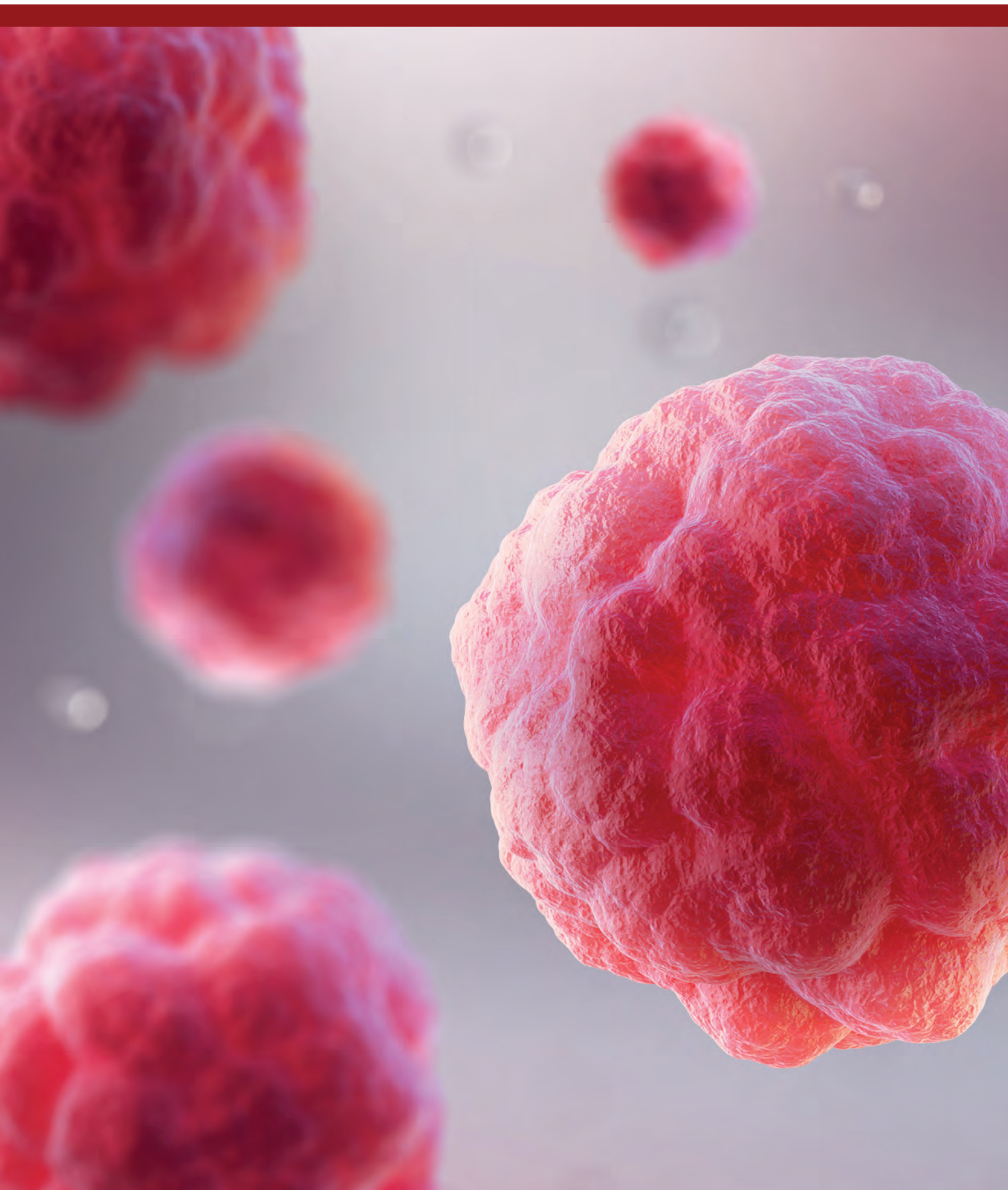




KAZUISTIKY
v angiologii

3-4 | 20
21
ROČNÍK 8



O strachu a víře

Editorial

V době, kdy se Pasteur začínal zajímat o kvašení, byl Liebig profesorem na mnichovské univerzitě. Cítil se veleknězem a zároveň i nejvyšším bohem středoevropské chemie.

Liebig mávnutím ruky smetl ze stolu Cagniardovy a Schwanovy malinkaté houby a vyhlásil velmi energicky a jednou provždy: Kvašení je ryze chemický děj, při kterém kvasnice svým rozpadem čili zánikem rozbíjejí molekuly cukru obsaženého v tekutině. Tím tekutina kvasí. Nic organického na tom žádnou účast nemá!

3. srpna 1857 přednesl L. Pasteur na schůzi Přírodovědecké společnosti města Lille své poznatky o kvašení. V šesti bodech shrnul:

1. Každé kvašení je způsobeno mikroorganismem, jenž tím, že žije, štěpí látku, v níž se množí.
2. Každý mikroorganismus působí kvašení jednoho určitého druhu.
3. Mikroorganismy působící kvašení jsou dvojího druhu. Jeden vzduch potřebuje, druhý nepotřebuje, nebo i nesnáší.
4. Slovo hniloba je pouze jiným označením pro kvašení.
5. Kvašení je projevem života, nikoli smrti.
6. Zemře-li vícebuněčný organismus, živočich či rostlina, život pokračuje jiným způsobem. V povrchových částech, kam má přístup vzduch, začnou se množit mikroorganismy potřebující vzduch. Tím nastává pomalé spalování, tlení. Zároveň se uvnitř zemřelého mnohobuněčného organismu začínají rozmnožovat mikroorganismy, jež nepotřebují vzduch, a způsobují tam kvašení zvané hniloba. V důsledku toho pak mrtvá hmota mizí, ale mikroorganismy se množí a žijí. A tak si život zachovává převahu nad smrtí.



Justus von Liebig otiskl v *Chemische Briefe* v reakci na výsledky Pasteurova bádání mimo jiné toto: Ovšemže je v kvasicích hmotách vidět mikroskopická zvířátka. Ale spatřovat v nich místo následků kvašení jeho příčinu – toť názor dítěte, které si myslí, že řeka teče proto, že ji pohánějí mlýnská kola. A jestliže neviditelný mikroorganismus sežere mrtvolu slona, kdopak sežere toho neviditelného žrouta?

Do konce svého života zůstal Justus von Liebig pevný ve svém přesvědčení, **ve své víře** o příčinách a principech kvašení.

Bedřich Golombek, brněnský novinář z předválečných Lidových novin kdysi ve své knize *Co nebude v dějepise* napsal, že pro společnost jsou nejnebezpečnější polovzdělání lidé. Lid prostý ví, že není vzdělán. Do sporů učených pánů Liebigů a Pasteurů nezasahuje a užívá svůj prostý rozum. Ten je pufrem vyvažujícím extrémní postoje, které se mohou ukázat v budoucnu jako mylné, ale mezitím vést k totalitě. Skutečně vzdělaný člověk naopak ví, že jeho rozsáhlé vzdělání je jen výzvou k dalšímu zkoumání toho, jak svět funguje. A stále pochybuje. Nepochybující polovzdělání lidí (bez ohledu na jejich formální postavení) jsou ti, na jejichž ramenou stojí totalita. Pokud chcete ovládnout společnost, získejte polovzdělance. Nejsnáze toho dosáhnete za pomoci strachu, závisti a nenávisti.

Drže v ruce sklenku kvasného produktu červené barvy pocházejícího z rodné země Louise Pasteura Vám přeji krásný podzim a pokud možno poklidnou zimu a přidávám bonmot jednoho z mých oblíbených autorů, Ernesta Hemingwaye: Můžeš mít strach, ale nesmíš se bát!

Karel Vízner

šéfredaktor

1. Gel, F. Louis Pasteur – přemožitel neviditelných dravců. Praha: Triton, 2021.
2. Golombek, B. *Co nebude v dějepise*. Brno: Průboj, 1945.



časopis pro angiologii, kardiologii,
interní a praktické lékaře

Ročník 8.
Číslo 3–4/2021

ISSN 2336–2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

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

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

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

Internetová verze:
www.kazuistiky.cz

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

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

Foto na obálce:
Shutterstock

Editorial

Karel Vízner

O strachu a víře

Fear and faith 1

Kazuistika / Case report

Jiří Spáčil

Zdvojení femorální žíly

Femoral vein duplication 9

Kazuistika / Case report

Petra Němčíková, Vojtěch Kratochvíl, Martin Rychtařík

Nález vaskulitidy velkých cév při hybridním

¹⁸F-FDG PET/CT zobrazení u 63leté pacientky

vyšetřované pro polymorfní potíže, úbytek hmotnosti,
únavu, subfebrilie

Detection of large vessel vasculitis with the hybrid

¹⁸F-FDG PET/CT imaging in a 63-year-old patient

examined for polymorphic problems, weight loss, fatigue
and subfebrility 15

Kazuistika / Case report

**Jana Hirmerová, Václav Havel, Michaela Orctová,
Zdenka Hajšmanová**

**Heparinem indukovaná trombocytopenie jako komplikace
léčby tromboembolie při onemocnění covid-19**

**Heparin-induced thrombocytopenia as a complication
of the treatment of COVID-19 associated
thromboembolism** 19

Anotace / Annotation

Vladimír Janout:

Medicína založená na důkazu a klinická epidemiologie 23

Zpráva / Report

O venofarmacích netradičně

Příznaky a znaky chronického žilního onemocnění a možnosti venofarmak v terapii

Unconventionally about venopharmaceuticals

Symptoms and signs of chronic venous disease and venopharmaceutical options in therapy 24

Zpráva / Report

Angio Lednice 2021

27. česko-slovenské angiologické sympozium – covid-19 úvodním tématem

Angio Lednice 2021

27th Czech-Slovak Angiology Symposium – COVID-19 as the introductory topic 28

Anotace / Annotation

Otomar Kitnar:

Regulace v lékařské fyziologii 30

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Středomořská strava

Mediterranean diet 32

Rozhovor / Interview

Rok 2021 s eKazuistikami

Year 2021 and e-publication of Case Reports 38

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

Johann Jakob Wepfer (23. 12. 1620 – 28. 1. 1695) 40

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Žilní trombóza u dětí a nové možnosti léčby

Venous thrombosis in children and new treatment options 41

Poznámka pod čarou

Etymologie výrazu covid-19, aneb jak správně psát název této nemoci

Z anglických publikací známe název této nemoci v podobě psané velkými písmeny – COVID-19. Jak je tomu ale v češtině a jak by toto slovo mělo být správně používáno v českých odborných textech?

Jedná se o takzvané zkratkové slovo, které vzniklo spojením anglických výrazů corona virus disease. Zmíněná zkratková slova (obdobou je např. radar) fungují v češtině samostatně, včetně pravidel pro psaní velkých/malých písmen. Jiná situace je u iniciálových zkratk (např. SARS).

Covid-19 je zkratkové slovo vyjadřující název nemoci. Názvy nemocí nepovažujeme v češtině za vlastní jména a píšeme je tedy **s malými písmeny**. Pokud referujeme o nemoci covid-19, měli bychom ji psát s malými písmeny (obdobně jako chřipka nebo rakovina). S velkým písmenem ve slově covid-19 se tak nejspíše setkáme jen na počátku věty.

Zdroj informací

Internetová jazyková příručka Ústavu pro jazyk český AV ČR.

Zdvojení femorální žíly

Jiří Spáčil

Cévní ordinace, Spamed, Praha

Souhrn

Zdvojení stehenní žíly (VF) ztěžuje sonografickou diagnostiku žilní trombózy. Proto jsme se na zdvojení VF zaměřili.

Vyšetřili jsme sonograficky 156 osob, 105 žen a 51 mužů, a soustředili jsme se na femorální žílu a tepnu ve střední části stehna. Zdvojení žíly jsme prokázali u 27 % končetin. Zdvojení na obou končetinách bylo u 28 pacientů, jen na jedné končetině bylo u 32 pacientů. Zdvojení bylo častější u mužů. Průměr jedné žíly (0,85 cm) byl skoro vždy větší, než je průměr tepny (0,67 cm) ($p < 0,001$). I při zdvojení VF bývá průměr větší žíly větší než průměr stehenní tepny. Průměr VF závisí přímo na hmotnosti a výšce, ne však na věku osob. U nemocných s chronickým žilním onemocněním s jednou VF průměr žíly nezávisí na tíži onemocnění. V průměru průřez (v cm^2) jedné stehenní žíly a průřez zdvojených žil je stejný.

Pokud při podezření na žilní trombózu prokážeme volnou femorální žílu, která má průměr podobný průměru tepny, musíme pátrat po pravděpodobném zdvojení stehenní žíly a možnosti trombózy v druhé žíle.

Summary

Femoral vein duplication

Femoral vein (vena femoralis; VF) duplication makes sonographic diagnosis of venous thrombosis more difficult. Therefore, VF duplication is what we focused on.

We performed sonographic assessments of 156 persons including 105 female and 51 male patients, focused on the femoral vein and artery in the medial thigh. Duplication of the vein was observed in 27% extremities. Duplication was present in both extremities in 28 patients, and in one extremity in 32 patients. Duplication was more common in males. The diameter of a single vein (0.85 cm) was almost always wider than arterial diameter (0.67 cm) ($p < 0.001$). Even if duplication is present, VF is usually wider than femoral artery. VF diameter directly depends on weight and height but not on age. In patients with chronic venous disease who have a single VF, the venous diameter does not depend on disease severity. On average, the cross-section (in cm^2) of a single femoral vein and that of duplicated veins is the same.

In cases where venous thrombosis is suspected and a patent femoral vein is found with a diameter similar to that of the artery, we should search for a probable duplication of the femoral vein and for a potential thrombosis in the other vein.

Klíčová slova

- duplexní sonografie
- vena femoralis
- žilní trombóza

Keywords

- duplex sonography
- femoral vein
- venous thrombosis

Úvod

Zdvojení femorální žíly (vena femoralis, vena femoralis superficialis) (VF) není vzácné a každý sonografista se s ním setkává. Uvádí se, že VF může být až v 20 % zdvojena,¹ výjimečně ztrojena. Od zavedení ultrasonografie do diagnostiky žilních chorob se objevují úvahy, že přítomnost zdvojených VF může ztížit diagnostiku žilní trombózy. Přítomnost trombózy jen v jedné ze zdvojených žil může vysvětlit asymptomatický průběh žilní trombózy. Může být zdrojem plicní embolie, u které se nezjistí zdroj. Proto jsme se na zobrazení VF zaměřili.

Složení souboru a metodika

Vyšetřili jsme 156 osob, 105 žen a 51 mužů, které neprodělaly ani neměly podezření na trombózu žil (ŽT) dolních končetin (DK) ani ischemickou chorobu DK a přišly do ordinace na cévní vyšetření. Průměrný věk byl 58,7 roků (rozmezí 23–94 roků), průměrná výška byla 170 cm (rozmezí 144–193 cm), průměrná hmotnost 78 kg (rozmezí 44–129 kg). Chronické žilní onemocnění mělo 143 pacientů. Klinický stav byl hodnocen dle CEAP klasifikace a nemocní byli ve stadiu C0–C4, průměr 1,8. 13 pacientů mělo diabetes mellitus. Po klinickém a eventuálně i po pletysmografickém vyšetření jsme provedli duplexní sonografické vyšetření s barevným kódováním toku

Tab. 1: Věk, výška a hmotnost u pacientů s jednou femorální žílou (VF) a u pacientů se zdvojenou VF

	n		1 VF	n		2 VF
věk (roky)	95	průměr	58,87	60	průměr	58,72
		SD	16,912		SD	18,216
výška (cm)	95	průměr	169,02	60	průměr	171,13
		SD	10,094		SD	9,594
hmotnost (kg)	95	průměr	79,84	60	průměr	76,92
		SD	15,652		SD	16,631

n – počet pacientů, SD – standardní odchylka

Tab. 2: Průměry femorálních tepen a žil

		pravá dolní končetina			levá dolní končetina		
		1 VF	2 VF		1 VF	2 VF	
průměr arteria femoralis (cm)	průměr	0,65	0,66		0,65	0,67	
	SD	0,09	0,12		0,09	0,13	
průměr vena femoralis (cm)			větší	menší		větší	menší
	průměr	0,85	0,79	0,40	0,86	0,77	0,43
	SD	0,13	0,19	0,13	0,13	0,17	0,13

VF – vena femoralis, SD – standardní odchylka

krve s použitím lineární sondy o frekvenci 7–13 MHz. Protože jsme vyšetřovali pacienty v běžném ambulantním provozu, omezili jsme se jen na změření průměru stehenní tepny a jedné nebo dvou stehenních žil v polovině stehna.

Statistické zpracování výsledků provedl Mgr. Martin Komarc, Ph.D. z Ústavu biofyziky a informatiky 1. LF UK v Praze.

Výsledky

Vyšetřili jsme 312 končetin. Zdvojení VF ve střední části stehna jsme prokázali u 27 % končetin. Na obou DK bylo zdvojení u 28 pacientů, na jedné DK u 32 pacientů. Zdvojení je častější u mužů (u žen v 23 %, u mužů v 33 %). Třetí stehenní žílu, vždy tenkou, jsme prokázali u čtyř pacientů. Věk, tělesná výška a hmotnost osob s jednou femorální žílou a zdvojenou žílou jsou uvedeny v tabulce 1 a jsou téměř stejné.

Další výsledky uvádí tabulka 2. Průměry arteria femoralis a jedné vena femoralis na pravé a levé DK se nelišily, rovněž se nelišily průměry větší ze zdvojených žil. Pochopitelně průměr větší ze zdvojených žil byl významně menší než průměr jedné VF. Jak je běžné známo, průměr femorální žíly je větší než průměr femorální tepny. Důležité je, že i průměr větších žil při jejich zdvojení je větší než průměr tepny. Maximální průměr menší žíly při zdvojení byl vpravo 0,7 cm, vlevo 0,75 cm. Náhorné zobrazení je na obr. 1 a 2.

Průměr jedné VF u osob s varixy žil (s klinickou klasifikací dle CEAP C2–4), průměrného věku 54 let, byl 0,835 cm, u ostatních pacientů průměrného věku 62,9 let byl 0,83 cm. Takže

u pacientů s varixy žil na DK jsme neprokázali rozšíření stehenních žil.

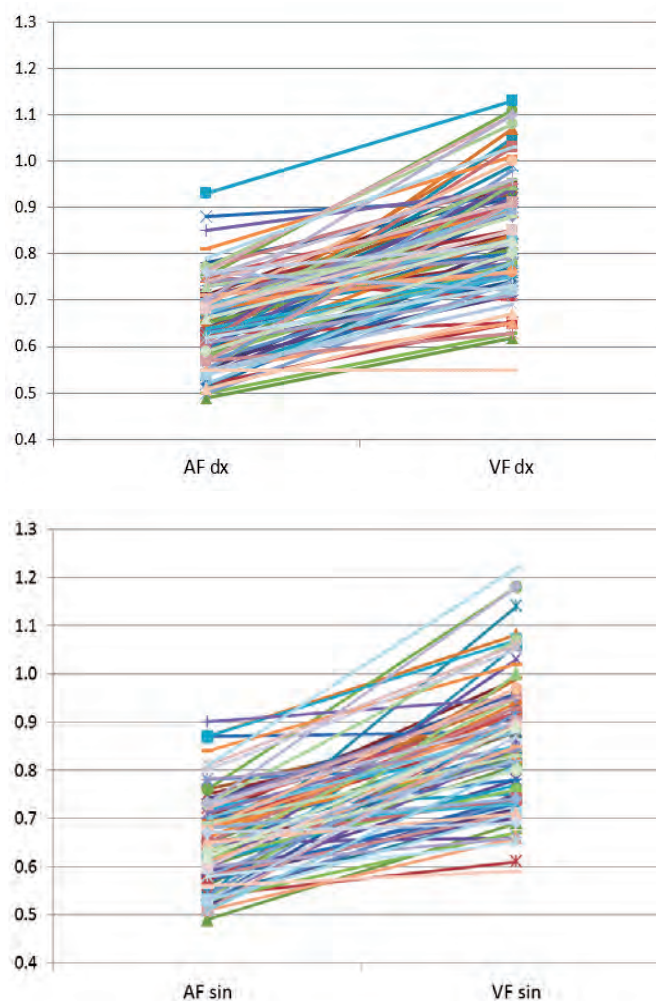
Průměrný průřez (průsvit) arteria femoralis je vpravo a vlevo téměř stejný, vpravo 1,37 cm², vlevo 1,33 cm². Průřez jedné femorální žíly vpravo je 2,317 cm², vlevo 2,320 cm². Celkový průřez zdvojených žil byl vpravo 2,253 cm², vlevo 2,311 cm². Je vidět, že průřezy jedné VF a dvou VF jsou téměř stejné a lze předpokládat stejné průtoky.

Korelace mezi sledovanými parametry ukazuje tabulka 3. Průměry cév korelují statisticky významně přímo mezi sebou a s výškou a hmotností pacientů. Ženy mají průměry cév menší. Není korelace s věkem. U pacientů se zdvojenými žilami jsou korelace mezi větší žílou a pohlavím, věkem, výškou a hmotností pacientů podobné, avšak slabší.

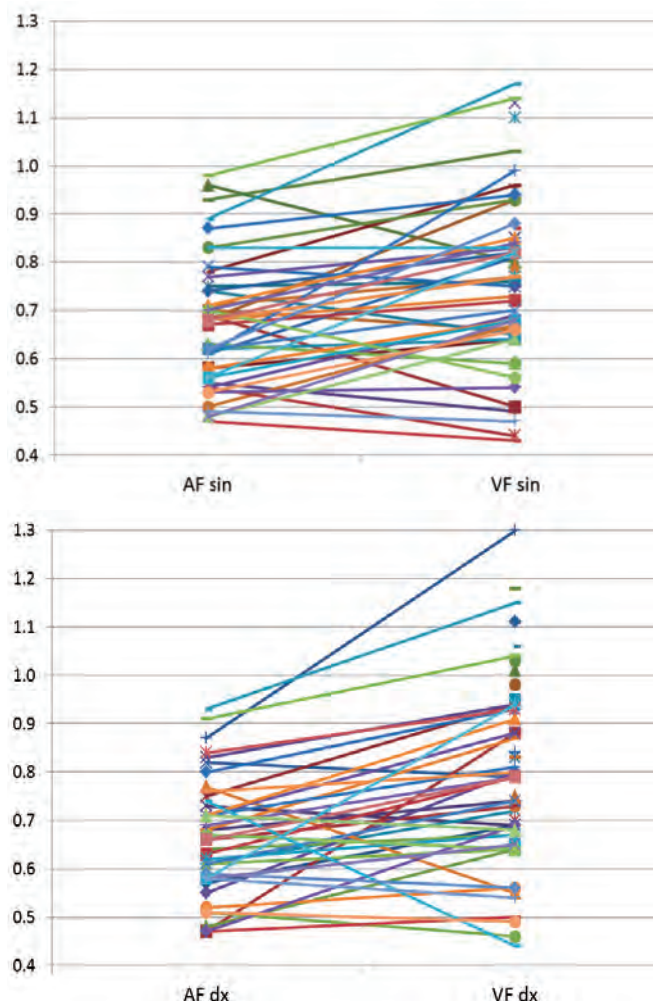
Diskuse

Je známo, že žilní systém je variabilní a to ztěžuje sonografické vyšetření a jeho interpretaci. Anatom prof. dr. Kachlík uvádí zdvojení stehenní žíly až v 20 %.¹ Zdvojení může být v celé délce VF nebo častěji jen v různých částech žíly a to může vysvětlit rozdílné výsledky studií. V jedné práci, vycházející z pitevního materiálu, se uvádí zdvojení VF jen v 9 %.² Jiná anatomická práce se o zdvojení nezmiňuje.³ Je zajímavé, že práce vycházející ze zobrazovacích metod (flebografie a duplexní sonografie) uvádějí zdvojení ve větším počtu. Ve studii u osob s podezřením na žilní trombózu dolních končetin, u kterých byla sonografická diagnóza negativní, provedli flebografii na 381 končetinách.⁴

Obr. 1: Vztah mezi průměrem (cm) femorální arterie (AF) a femorální žíly (VF) na pravé (dx) a levé (sin) dolní končetině



Obr. 2: Vztah mezi průměrem (cm) femorální tepny (AF) a větší femorální žíly (VF) při zdvojení VF na levé (sin) a pravé (dx) dolní končetině



Zdvojení VF bylo přítomno u 39 % končetin (o trombóze později). V další podobné práci při flebografii 808 končetin prokázali zdvojení VF u 31 % končetin.⁵ Při studiu anatomických variací pomocí CT flebografie u 890 končetin byly mnohočetné VF prokázány u 27 % končetin.⁶ Sonografické práce uvádějí zdvojení stehenní žíly ve velkém rozmezí. Při vyšetření 116 končetin dobrovolníků pomocí duplexní sonografie s barevným mapováním bylo prokázáno zdvojení VF u 25 %.⁷ V podobné práci při vyšetření 248 končetin bylo zjištěno zdvojení u 15 %.⁸ V další práci při sonografickém vyšetřování 157 pacientů s varixy na DK bylo prokázáno zdvojení dokonce u 55,1 % končetin (zdvojení v celém průběhu bylo u 26 %, parciální u 28 %).⁹ Jedna z posledních prací po vyšetření obou končetin u 240 pacientů s varixy uvádí zdvojení VF u 41 %. Zdvojení na obou končetinách bylo u 42 % a v 57 % na jedné končetině.¹⁰ Náš nález zdvojení VF ve střední části stehna u 27,5 % končetin odpovídá zhruba asi průměru uváděných hodnot.

Naše nálezy potvrzují očekávaný nález většího průměru VF u mužů oproti ženám a u osob s vyšší hmotností a u vyšších

osob. Je to v souladu s literárními nálezy.^{3,11,12} Je možné, že širší VF u obézních mohou způsobit její insuficienci a zhoršení klinického stavu. Neprokázali jsme vztah k věku. Dle literárních údajů se neliší průměr VF u zdravých osob a pacientů s varixy.^{12,13,14} V našem soboru jsme toto potvrdili.

Je známo, že jedna VF má zřetelně větší průměr než arteria femoralis a naše výsledky to potvrzují. A při akutní žilní trombóze se průměr žíly ještě zvětší^{13,14,15} a rozdíl proti tepně se ještě zvýrazní. Pokud je nám známo, nejsou literární údaje o zdvojených femorálních žilách. Podle našich nálezů i větší ze zdvojených žil má v průměru větší průměr než tepna a i menší žíla při zdvojení se může blížit průměru tepny. Může tak odvést pozornost od možnosti přítomnosti zdvojených žil.

Při úvahách o významu zdvojení stehenních žil se uvažuje o častějším výskytu žilní trombózy a častější možnosti nepoznání ŽT pokud postihuje jen jednu ze zdvojených žil s možnými klinickými následky.^{4,15} Liu et al.¹⁶ provedli flebografii obou končetin u 256 pacientů po zlomeninách krčku femuru nebo po náhradách kyčelního kloubu a zjistili mnohočetné VF

Tab. 3: Korelace mezi sledovanými parametry u pacientů s jednou femorální žilou

		VF1_dx	VF1_sn	AF_dx	AF_sn	pohlaví	věk	výška	hmotnost
korelace	VF1_dx	1,000	,736	,507	,493	-,430	,127	,299	,512
	VF1_sn	,736	1,000	,520	,510	-,489	,206	,362	,486
	AF_dx	,507	,520	1,000	,794	-,334	,115	,339	,400
	AF_sn	,493	,510	,794	1,000	-,310	,185	,315	,321
	pohlaví	-,430	-,489	-,334	-,310	1,000	-,095	-,528	-,459
	věk	,127	,206	,115	,185	-,095	1,000	-,291	-,084
	výška	,299	,362	,339	,315	-,528	-,291	1,000	,603
	hmotnost	,512	,486	,400	,321	-,459	-,084	,603	1,000

dx – pravá VF, sn – levá VF, znaménko minus ukazuje na negativní korelaci

Statistická významnost – barva: červená p=0,001, zelená p=0,01, modrá = nevýznamná korelace

na 31 % končetinách. Při přítomnosti jen jedné VF byla ŽT prokázána v 19 %, při zdvojení VF byla trombóza u 40 %. Avšak Rose et al.¹⁷ prokázali zdvojení u 18 % končetin a žilní trombóza, pokud byla přítomna, postihovala vždy obě žíly. Sreaton et al.⁴ u pacientů s podezřením na ŽT dolních končetin, u kterých byly duplexní sonografie negativní, provedli 381 flebografií. Falešně negativní sonografie byla při přítomnosti jedné VF u 2 %, při zdvojení VF u 6 %. Rozdíl nebyl statisticky významný. Snad vyšší výskyt žilní trombózy při zdvojení VF se vysvětluje snížením rychlosti toku krve při větším průsvitu zdvojených žil.⁸ Naše nálezy to však nepotvrzují, neboť v našem souboru průřezy (průsvity) jedné VF a zdvojených VF jsou v průměru téměř stejné a můžeme předpokládat stejně rychlý tok krve.

Potenciálně nebezpečné postižení žilní trombózou jen jedné žíly při zdvojení VF¹⁵ je v literatuře doloženo překvapivě jen velmi málo. Pokud je nám známo, bylo popsáno u tří pacientů ve dvou člancích.^{18,19} Symptomatictí pacienti měli sonograficky vyloučenou žilní trombózu na dolních končetinách. Byla provedena flebografie, která prokázala ŽT v jedné ze zdvojených femorálních žilách a byla zahájena antikoagulační léčba. Malý počet popsaných pacientů s nepoznanou žilní trombózou v jedné ze zdvojených VF je možné vysvětlit několika způsoby. Málokdy se vyskytuje trombóza femorální žíly bez trombózy podkolenní žíly a pacient je léčen. ŽT v jedné z VF může být klinicky nemá a uvolnění relativně malého trombu z úzké žíly nemusí vést k závažné plicní embolii a žilní trombóza a plicní embolie zůstanou nepoznané. Další možností je, že se kazistiky pacientů s falešně negativní diagnózou, to je nepoznanou ŽT a plicní embolií, nepublikují. V naší ambulanci praxi jsme trombózu jen v jedné ze zdvojených žil nepozorovali.

Vyšetřování pacientů s podezřením na akutní žilní trombózu se většinou provádí v časové tísni. Nemocní se musejí vměstnat mezi objednané pacienty a péče o ně vyžaduje poměrně hodně času. U pacientů se silným stehnem je vyšetření obtížné. Přesto se vyšetřující nesmí nechat upokojit průchodnou a stlačitelnou stehenní žílou, jejíž průměr je blízký průměru stehenní tepny, a prohlásit, že se nejedná o trombózu VF, a musí pátrat po druhé žíle.

Literatura

- Kachlík, D. Anatomie končetinových cév. In: Roztočil, K., Píthá, J. et al. Nemoci končetinových cév. Praha: Mladá fronta, 2017.
- Uhl, J. F., Gillot, C., Chahim, M. Anatomical variations of the femoral vein. J Vasc Surg 52, 3: 714–719, 2010.
- Keiler, J., Schulze, M., Claassen, H., Wree, A. Human femoral vein diameter and topography of valves and tributaries: A post mortem analysis. Clin Anat 31, 7: 1065–1076, 2018.
- Sreaton, N. J., Gillard, J. H., Berman, L. H., Kemp, P. M. Duplicated superficial femoral veins: a source of error in the sonographic investigation of deep vein thrombosis. Radiology 206, 2: 397–401, 1998.
- Quinlan, D. J., Alikhan, R., Gishen, P., Sidhu, P. S. Variation in Lower limb venous anatomy: implications for US diagnosis of deep vein thrombosis. Radiology 228, 2: 443–448, 2003.
- Park, E. A., Chung, J. W., Lee, W. et al. Three-dimensional evaluation of the anatomic variations of the femoral vein and popliteal vein in relation to accompanying artery by using CT venography. Korean J Radiol 12, 3: 327–340, 2011.
- Gordon AC, Wright I, Pugh ND. Duplication of the superficial femoral vein: recognition with duplex ultrasonography. Clin Radiol 51, 9: 622–624, 1996.
- Dona, E., Fletcher, J. P., Hughes, T. M. et al. Duplicated popliteal and superficial femoral veins: incidence and potential significance. Aust N Z J Surg 70, 6: 438–440, 2000.
- Casella, I. B., Presti, C., Yamazaki, Y. et al. A duplex scan-based morphologic study of the femoral vein: incidence and patterns of duplication. Vascular Medicine 15, 3: 197–203, 2010.
- Paraskevas, P. Femoral vein duplication: incidence and potential significance. Phlebology 26, 2: 52–55, 2011.
- Keiler, J., Seidl, R., Wree, A. The femoral vein diameter and its correlation with sex, age and body mass index – An anatomical parameter with clinical relevance. Phlebology 34, 1: 58–69, 2019.
- Jeanneret, C., Jäger, K. J., Zaugg, C. E., Hoffmann, U. Venous reflux and venous distensibility in varicose and healthy veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 34, 2: 236–242, 2007.
- Vítovec, M., Fridl, P., Roztočil, K. Vyšetřování žilního systému dolních končetin pomocí duplexního ultrazvuku. CorVasa 37: 240–247, 1995.
- Vítovec, M., Pecháček, V. Doporučení pro duplexní ultrazvukové vyšetření končetinových žil. Česká angiologická společnost. (online: www.angiology.cz)
- Eliáš, P., Žizka, J. Dopplerovská ultrasonografie. Hradec Králové: Nucleus, 1998.

-
-
16. Liu, G. C., Ferris, E. J., Reifsteck, J. R., Baker, M. E. Effect of anatomic variation on deep venous thrombosis of the lower extremity. *AJR Am J Roentgenol* 146, 4: 845–848, 1986.
 17. Rose, S. C., Zwiebel, W. J., Miller, F. J. Distribution of acute venous thrombosis in symptomatic and asymptomatic patients: imaging implications. *J Ultrasound Med* 13, 4: 243–250, 1994.
 18. Quinn, K. L., Vandeman, F. N. Thrombosis of a duplicated superficial femoral vein. Potential error in compression ultrasound diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. *J Ultrasound Med* 9, 4: 235–238, 1990.
 19. García-Fuster, M. J., Fabiá, M. J., Forner, M. J., Cuñat, A. Deep venous

thrombosis in duplicated superficial femoral veins. *Thromb Res* 124, 3: 379–380, 2009.

MUDR. JIŘÍ SPÁČIL, CSc.
Cévní ordinace, Spamed
Legerova 42
120 00 Praha

Nález vaskulitidy velkých cév při hybridním ^{18}F -FDG PET/CT zobrazení u 63leté pacientky vyšetřované pro polymorfní potíže, úbytek hmotnosti, únavu, subfebrilie

Petra Němčíková, Vojtěch Kratochvíl, Martin Rychtařík

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Souhrn

Cílem předkládané kazuistiky je prezentovat případ 63leté ženy vyšetřované pro hmotnostní úbytek, indikované ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření prokázalo vaskulitidu velkých cév.

Summary

Detection of large vessel vasculitis with the hybrid ^{18}F -FDG PET/CT imaging in a 63-year-old patient examined for polymorphic problems, weight loss, fatigue and subfebrility

The aim of the case report is to present the case of a 63-year-old woman examined for weight loss. Indicated ^{18}F -FDG-PET/CT examination showed large vessel vasculitis.

Klíčová slova

- vaskulitida
- vaskulitida velkých tepen
- PET
- PET/CT
- ^{18}F -FDG

Keywords

- vasculitis
- large vessel vasculitis
- PET
- PET/CT
- ^{18}F -FDG

Úvod

Vaskulitidy představují různorodou skupinu imunopatologicky podmíněných onemocnění, vyznačují se zánětlivým postižením cév, které vede k destrukci cévní stěny, následné proliferaci a zúžení až uzávěru lumen. Vaskulitidy lze klasifikovat dle etiologie na primární a sekundární, typicky se však dělí podle kalibru postižených cév na vaskulitidy velkých, středních a malých tepen. Symptomy mohou být orgánově specifické či nespecifické v závislosti na rozsahu a lokalizaci vyvolávajících zánětlivých změn cév. Kazuistika předkládá případ pacientky s nespecifickými symptomy při vaskulitidě velkých tepen a ukazuje přínos PET/CT s ^{18}F -FDG v diagnostice těchto případů.

Kazuistika

63letá pacientka byla vyšetřena na oddělení nukleární medicíny v červnu 2021 pomocí PET/CT (pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie) pro tři měsíce trvající únavu, opakované zimnice (teplotu si neměřila), nechutenství se ztrátou hmotnosti 6 kg za tři měsíce, nález vysokých zánětlivých markerů v krvi. Dosud provedenými vyšetřovacími metodami nebyla zjištěna příčina obtíží pacientky, a proto byla odeslána

k PET/CT vyšetření na ONM (Oddělení nukleární medicíny). Vyšetření vyloučilo onkologickou příčinu obtíží, za příčinu byl označen nález typický pro vaskulitidu velkých cév v aktivní fázi (viz obr. 1, 2, 3).

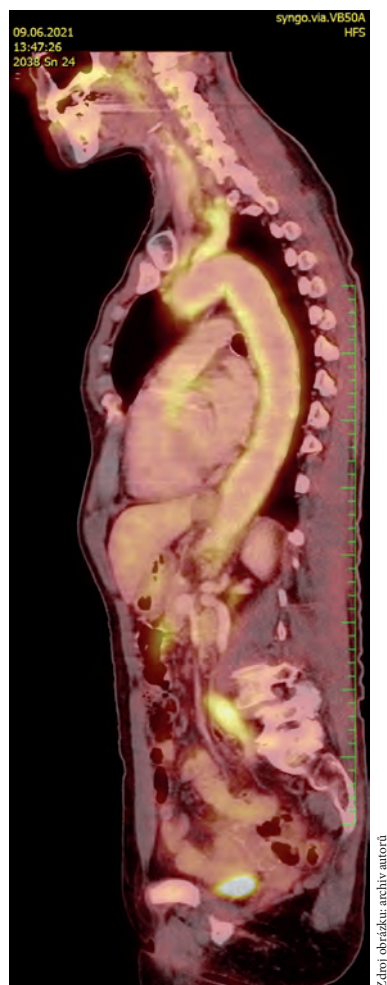
Pacientce byly po zjištění nálezu po domluvě s revmatologem nasazeny kortikoidy per os spolu s gastroprotekcí inhibitory protonové pumpy s postupným subjektivním zlepšením stavu a lepší tolerancí námahy. Dále byla naplánována kontrola v revmatologické ambulanci k objektivnímu zhodnocení laboratorních výsledků aktivity zánětu a navržení dalšího postupu léčby. Výsledky před uzavřením kazuistiky nejsou k dispozici.

Anamnéza

Hereditární trombofilie – mutace FV Leiden heterozygot + mutace MTHFR 677 – heterozygot + mutace MTHFR 1298 – heterozygot. St.p. flebotrombóze vena tibialis posterior vpravo v roce 2005, v roce 2007 recidiva – od té doby byla pacientka antikoagulována – nejdříve warfarinem, posléze apixabanem. Operace: 1999 + 2000 operace gangliomu levého zápěstí. Farmakologická anamnéza: z léků užívá apixaban, není užívatelka hormonálních léků.

Alergie neudávala, kouřila cca do roku 2015 (20 cigaret denně), alkohol nepije.

Obr. 1: Sagitální řez – vyšší metabolická aktivita ^{18}F -FDG ve stěně aorty



Fyzikální vyšetření

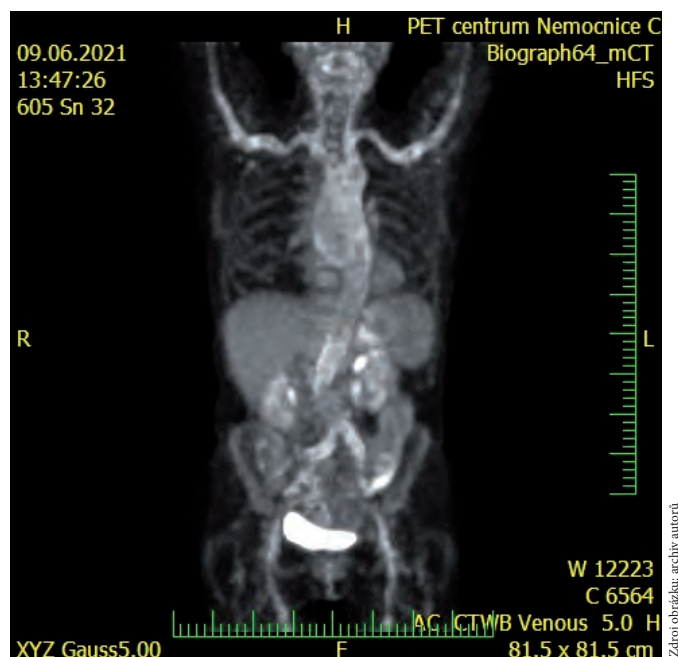
Krevní tlak (TK) 90/60 mmHg, tělesná teplota 36,4 °C, saturace kyslíku čidlem 98 % na vzduchu, hmotnost 54 kg, výška 160 cm, BMI 21 kg/m².

Pacientka byla při vědomí, orientována, spolupracovala, při pohybu po místnosti se zadýchávala, bez cyanózy, hydratace v normě, kůže byla čistá, anikterická. Hlava: bulby ve středním postavení, spojivky prokrvené, skléry anikterické, zornice izokorické. Krk: šíje volná, karotidy tepaly symetricky, náplň žil nebyla zvýšená, štítná žláza nezvětšená, krční lymfatické uzliny byly nehmatné. Plíce: dýchání čisté, sklípkové. Srdce: akce pravidelná, 88/minutu, ozvy ohraničené. Břicho: pod niveau, palpačně měkké, nebolestivé, bez hmatné patologické rezistence, játra nezvětšena, tapott. oboustranně negativní. Dolní končetiny byly bez otoků, bez známek TEN (tromboembolické nemoci).

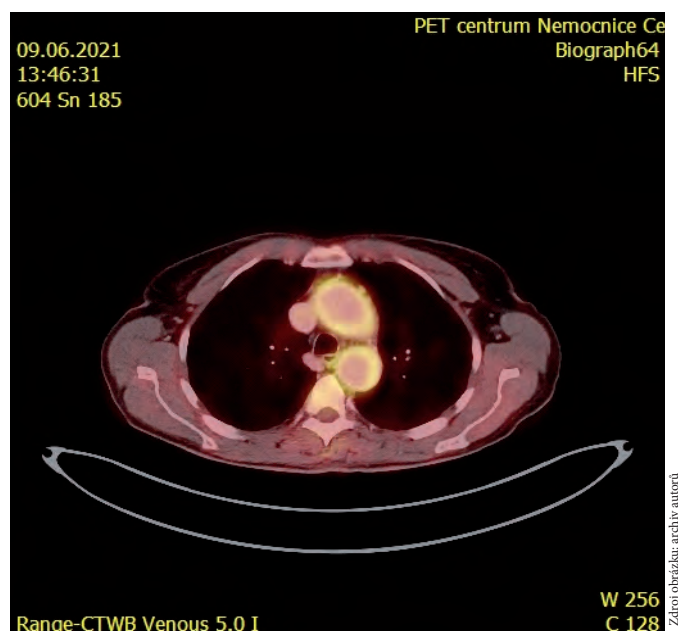
Biochemické nálezy

Souhrn vyšetření provedených za hospitalizace: FW 135/140 za hodinu/za 2 hodiny. Hematologické vyšetření celkově: leukocyty $9,2 \times 10^9/\text{l}$, erytrocyty $3,4 \times 10^{12}/\text{l}$, hemoglobin 93 g/l,

Obr. 2: Viditelné velké tepny postižené zánětem



Obr. 3: Axiální řez v oblasti hrudníku, vyšší metabolická aktivita ^{18}F -FDG ve stěně aorty



FÄHRÆUS ROBERT SANNO (1888–1968) – švédský patolog a hematolog. Vystudoval lékařskou fakultu na univerzitě ve Stockholmu. Získal doktorát v roce 1922 a v roce 1928 nastoupil jako patolog v Uppsale. Je spoluautorem metody zjišťování FW (Fähræus Westergren) – sedimentace erytrocytů. V roce 1966 mu byla Mezinárodní hemoreologickou společností udělena Poiseuilleova medaile.

WESTERGREN ALF VILHELM ALBERTSSON (1891–1968) – švédský internista. Lékař, který v roce 1921 v článku o tuberkulóze představil svou metodu měření sedimentace červených krvinek. Jeho jméno (jako spoluautora) je obsaženo ve zkratce FW (Fähræus Westergren) – sedimentace erytrocytů. (zdroj informací: archiv redakce)

trombocyty $516 \times 10^9/l$, protrombinový test (INR) 2,3, APTT plazma 51,8 s, APTT (ratio) 1,68 s, D-dimery 0,269 mg/l – negativní. Paraprotein neprokázán.

Biochemické vyšetření celkově (sérum): močovina 6,8 mmol/l, kreatinin 83 $\mu\text{mol/l}$, sodík 142,9 mmol/l, draslík 4,96 mmol/l, vápník 2,31 mmol/l, železo 1,3 $\mu\text{mol/l}$, bilirubin 8 $\mu\text{mol/l}$, alaninaminotransferáza 0,76 $\mu\text{kat/l}$, aspartátaminotransferáza 0,55 $\mu\text{kat/l}$, gamma-glutamyltransferáza 0,72 $\mu\text{kat/l}$, alkalická fosfatáza 1,37, 1,83, 1,90 $\mu\text{kat/l}$, alfa-amyláza 0,54 $\mu\text{kat/l}$, laktátdehydrogenáza 2,28 $\mu\text{kat/l}$, celková bílkovina 58 g/l, albumin 33,5 g/l, glukóza 6,46 mmol/l, CRP 242,2 mg/l, vápník ionizovaný – výp.: 1,19 mmol/l, NT-proBNP (p) 32 pmol/l.

Laboratoř molekulární biologie a genetiky – stěr SARS-CoV-2 – negativní. Bakteriologické vyšetření moči – kultivace byla negativní. Hemokultura negativní.

Imunologické vyšetření

ANA screening pozitivní + ANA titr. 1:80, anti DNA, ENA, Anti-PR3, c-ANCA, pANCA, Anti-MPO negativní.

Zobrazovací metody

CT hrudníku nativně: plicce rozvinuté, denzita plic přiměřená, bronchovaskulární kresba pravidelná, v S3 a v S6 segmentu pravé plicce je po jednom 8mm nodulu a dále byly oboustranně v plicním parenchymu zachyceny vícečetné drobné noduly velikosti do 5 mm periferně až subpleurálně, v pravém plicním křídle místy až charakteru „tree in bud” – stav po (v.s.) proběhlé bronchiolitidě, jinak t.č. bez známek typické nebo atypické pneumonie, interlobia hladká, pleura štíhlá, nepřítomny pleurální výpotky, mediastinum i srdce mají přiměřenou konfiguraci, na zachyceném skeletu hrudníku bez známek čerstvého traumatu nebo destrukce. Závěr vyšetření tedy poukazoval na dva 8mm noduly v pravé plíci a stav po pravděpodobně proběhlé bronchiolitidě, s tím, že nebyly nalezeny známky typické nebo atypické pneumonie.

Ultrazvukové vyšetření břicha ukázalo normální nález.

Echokardiografické transezofageální vyšetření: srdeční oddíly nebyly zvětšené, levá komora měla hraniční tloušťku stěn, dobře symetricky kontrahovala, EF byla 67 %, diastolické parametry přiměřené. Chlopně měly diskrétní degenerativní změny, byla přítomna zcela stopová mitrální a trikuspidální regurgitace, ACT na plicnici je normální, dolní dutá žíla je úzká – nebyly jednoznačné známky plicní hypertenze, pravá komora kontrahovala dobře. Dutiny včetně ouška levé síně byly bez viditelného patologického obsahu, nebyly patrné známky endokarditidy, ouško kontrahovalo dobře, síňové septum bylo intaktní. Perikard je bez výpotku, descendentní aorta měla normální šíři, byla mírně sklerotická.

Pacientka absolvovala PET/CT zobrazení od báze lebni do poloviny steh, a to 80 minut po intravenózní aplikaci radiofarmaka ^{18}F -FDG o aktivitě 187 MBq. Kontrastní (i.v. + per os kontrast) CT sken byl proveden ve venózní fázi.

Nálezu dominovala intenzivní akumulace FDG ve stěně magistralních tepen v zachyceném rozsahu: v celém průběhu aorty, která byla v hrudním úseku rozšířena na 43 mm (SUV max. 3,6). Výraznější aktivitu vykazoval abdominální úsek aorty v ob-

lasti větvení renálních tepen (SUV max. 5). Dále vyšší aktivita pokračovala i na ilické a femorální tepny. Dále intenzivní akumulaci FDG ve stěně vykazovaly i aa. subclaviae (až po aa. brachiales), aa. carotis communis, aa. vertebrales. PET/CT vyšetření ukázalo typický obraz floridní vaskulitidy magistralních tepen.

Diskuse

Symptomatika při vaskulitidách může být rozmanitá. Spektrum klinických příznaků je ovlivněno kalibrem postižených cév a typem orgánového postižení. Symptomatika může být nespecifická od horeček, úbytku hmotnosti, nechutenství, myalgií, nočního pocení až po více specifické symptomy doprovázející spíše vaskulitidy postihující typicky určité orgánové soustavy. V popsaném případě dominovaly nespecifické obtíže s úbytkem hmotnosti.

K rychlému a správnému určení diagnózy je k dispozici řada diagnostických nástrojů, mj. laboratorních a zobrazovacích. Definitivní diagnózu s typem vaskulitidy lze potvrdit jen histologicky.

V popsaném případě sehrálo důležitou roli PET/CT vyšetření s ^{18}F -FDG. Vyšetření může být obecně velmi přínosné v diagnostice vaskulitid velkých cév, přínos je dobře zdokumentován v literatuře. ^{18}F -FDG se zvýšeně vychytává v zánětem postižené cévní stěně a vytváří typický obraz tohoto onemocnění. Vyšetření má vysokou diagnostickou přesnost s citlivostí přesahující 90 % a specificitou dosahující až 100 %. Vaskulitidu lze takto diagnostikovat již v časných fázích, kdy ještě nedochází ke strukturálním změnám. V takových případech nebývá přínosné ultrazvukové vyšetření, CT vyšetření, CT angiografie ani magnetická rezonance. Podobně tomu bylo i v námi popsaném případě. Negativní bylo CT hrudníku, UZ břicha, UZ srdce, respektive nebyla zaznamenána patologie v cévním řečišti.

Kromě časně diagnostiky vaskulitidy lze PET/CT s ^{18}F -FDG využívat též ke stanovení rozsahu onemocnění, jeho aktivity a případně určit místo vhodné k biopsii. Také se využívá ke sledování dynamiky aktivity onemocnění, zejména sledování odpovědi na léčbu. Tím lze identifikovat nonrespondéry na zvolenou léčbu dříve než stav zprogreduje v ireverzibilní strukturální poškození cév a v další komplikace s tím spojené.

PET/CT vykazuje dobré výsledky zejména při posuzování hlavních cév trupu a krku, přesnost klesá u tepen končetin a obecně u cév menšího kalibru. Posuzování vaskulitid středních a malých cév pomocí PET/CT s ^{18}F -FDG není považováno za vhodné. Interpretačně obtížná může být i situace k posouzení reziduální aktivity zaležené vaskulitidy v terénu pokročilé aterosklerózy, která je vždy provázena mírným zánětem cévní stěny, odlišení tak nebývá v takovém případě pomocí PET/CT možné. V předloženém případě ale bylo právě PET/CT tím správným klíčem k určení konečné diagnózy a nasazení kortikoterapie, bez nutnosti histologické verifikace. Subjektivní zlepšení stavu pacientky je prvním krůčkem k úspěšnému výsledku léčby, které jistě následně potvrdí i naplánované objektivní laboratorní vyšetření v časovém odstupu.

Závěr

PET/CT s ¹⁸F-FDG lze s vysokou diagnostickou přesností využívat v diagnostice vaskulitid velkých tepen. V popsaném případě vedla k rychlé diagnostice a určení příčiny nespecifických obtíží s úbytkem hmotnosti, případ byl uzavřen jako gigantocelulární arteritis vyplývající z klinického obrazu, laboratorních hodnot a jednoznačného obrazu PET/CT, po nasazení kortikoterapie došlo k subjektivnímu zlepšení potíží, pacientka bude dále dispenzarizována v revmatologické ambulanci, kde další naplánovaná vyšetření ukáží objektivní aktivitu nemoci.

Literatura

1. Zavdilová, L., Gergely, L. Vaskulitidy velkých tepen. *CorVasa* 60, 3: e251–262, 2018.
2. Doležal, J., Bradna, P., Motyčková, I., Krčálová, E. Nález vaskulitidy velkých cév při hybridním ¹⁸F-FDG PET/CT zobrazení u 57leté pacientky vyšetřované pro váhový úbytek a únavu. *Interní Med* 17, 4: 208–210, 2015.
3. Shavit, E., Alavi, A., Sibbald, R. G. Vasculitis—what do we have to know? A review of literature. *Int J Low Extrem Wounds* 17, 4: 218–226, 2018.
4. Langford, C. A. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 125, 2 Suppl 2: S216–S225, 2010.
5. Zerizer, I., Tan, K., Khan, S. et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol* 73, 3: 504–509, 2010.
6. Slart, R. H. J. A.; Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45, 7: 1250–1269, 2018.

MUDR. PETRA NĚMČÍKOVÁ
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 02 České Budějovice

Heparinem indukovaná trombocytopenie jako komplikace léčby tromboembolie při onemocnění covid-19

Jana Hirmerová¹, Václav Havel², Michaela Orctová¹, Zdenka Hajšmanová³

¹2. interní klinika, LF UK a FN Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň

³Ústav klinické biochemie a hematologie, FN Plzeň

Souhrn

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je imunitně podmíněný, heparinem navozený hyperkoagulační stav, spojený s trombocytopenií, s obvyklým nástupem 5.–10. den po zahájení léčby heparinovým přípravkem. Diagnostika se opírá o stanovení klinické pravděpodobnosti HIT a laboratorní průkaz HIT protilátek pomocí imunologických a funkčních testů. Při podezření na HIT je nutno heparin nahradit alternativním parenterálním antikoagulanciem. Práce popisuje případ obézní polymorbidní pacientky s covid-pneumonií, plicní embolií a rozsáhlou hlubokou žilní trombózou. U nemocné došlo k rozvoji HIT s výraznou trombocytopenií a s progresí trombózy. V léčbě byl úspěšně použit fondaparinux.

Summary

Heparin-induced thrombocytopenia as a complication of the treatment of COVID-19 associated thromboembolism

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immune-mediated, heparin-induced hypercoagulable state, associated with thrombocytopenia, with an onset typically from the 5th to the 10th day after the initiation of heparin. The diagnosis consists of clinical probability assessment and laboratory testing to confirm HIT antibodies, based on immunologic and functional assays. If HIT is suspected, heparin should be replaced by an alternative parenteral anticoagulant. The authors report a case of an obese polymorbid female patient with covid-pneumonia, pulmonary embolism, and extensive deep vein thrombosis. The patient developed HIT with severe thrombocytopenia and progression of thrombosis. Fondaparinux was successfully used in the treatment.

Klíčová slova

- heparinem indukovaná trombocytopenie
- covid-19
- plicní embolie
- hluboká žilní trombóza
- fondaparinux

Keywords

- heparin-induced thrombocytopenia
- COVID-19
- pulmonary embolism
- deep vein thrombosis
- fondaparinux

Úvod

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je vzácnou komplikací léčby heparinem, méně často nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Jedná se imunitně podmíněný, heparinem navozený hyperkoagulační stav, spojený s trombocytopenií, s obvyklým nástupem mezi 5.–10. dnem po zahájení léčby heparinovým přípravkem. Někdy bývá označení této komplikace ještě specifikováno jako „HIT II. typu“, přičemž termínem „HIT I. typu“ je nazývána časně nastupující, avšak přechodná, neimunitní, obvykle klinicky nevýznamná trombocytopenie, způsobená aglutinačním účinkem heparinu na krevní destičky.

Závažnější HIT (II. typu) je podmíněna tvorbou protilátek proti multimolekulárním komplexům heparinu a destičkového faktoru 4 (PF4). Tyto tzv. HIT protilátky se vážají na receptory

na destičkách, následuje aktivace destiček a jejich agregace se vznikem mikropartikulí s prokoagulační aktivitou, aktivace monocytů a endotelií, zvýšená exprese tkáňového faktoru, zároveň je neutralizován antikoagulační účinek heparinu.

Trombocytopenie je pak důsledkem vychytávání krevních destiček s navázanými protilátkami převážně retikuloendoteliálním systémem, obvykle nevede ke krvácivým projevům. Nejzávažnějším klinickým projevem HIT je trombóza, její výskyt u HIT se udává v 20–64 %, postihuje žilní i arteriální řečiště a může být i život ohrožující.^{1,2}

Kazuistika

Naše pacientka byla v březnu 2021 přivezena do ambulance Kliniky infekčních nemocí FN Plzeň pro potíže v souvislosti

s onemocněním covid-19, prokázaným dva týdny před návštěvou a dosud ambulantně léčeným (včetně již čtyři dny trvající léčby antibiotikem). Jednalo se o 62letou obézní polymorbidní ženu (BMI, body mass index 43,9 kg/m²), mezi její chronická onemocnění patřil diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, bronchiální astma a pokročilá chronická žilní insuficience – chronický otok a jizva po zhojeném bérčovém vředu na levé dolní končetině (LDK).

Subjektivní potíže při této první návštěvě zahrnovaly slabost, subfebrilie, kašel, bolesti v krku. Pacientka byla oběhově stabilní, s dobrou saturací (SpO₂ 96 %), laboratorně byla zvýšená hodnota D-dimeru (1,22 mg/l FEU, fibrinogen equivalent units), rentgen plic prokázal zánětlivé změny v pravé plicí. Bylo zvoleno pokračování v ambulantní léčbě, s posílením medikace (antipyretika, mukolytika, antitusika).

Šest dní poté byla pacientka přivezena znovu, tentokrát na „covid ambulanci“ pro další zhoršení stavu. Byla výrazně dušná, s tachykardií, tachypnoe, hyposaturací, akcelerací hypertenze, došlo ke zhoršení chronického otoku LDK. Laboratorní výsledky dokumentovaly dekompenzaci diabetu, leukocytózu s posunem doleva, elevaci C-reaktivního proteinu (CRP) a výrazný vzestup hladiny D-dimeru (31,51 mg/l FEU). Byla doplněna CT angiografie plic s nálezem rozsáhlé plicní embolie (PE) – sedlovitý embolus ve větvení truncus pulmonalis a další emboly i periferněji bilaterálně, dále známky virové pneumonie bilaterálně – viz obr. 1.

Nemocná byla přijata na jednotku intenzivní péče (JIP) Kliniky infekčních nemocí, byla zahájena intravenózní inzulinoterapie a antikoagulační léčba.

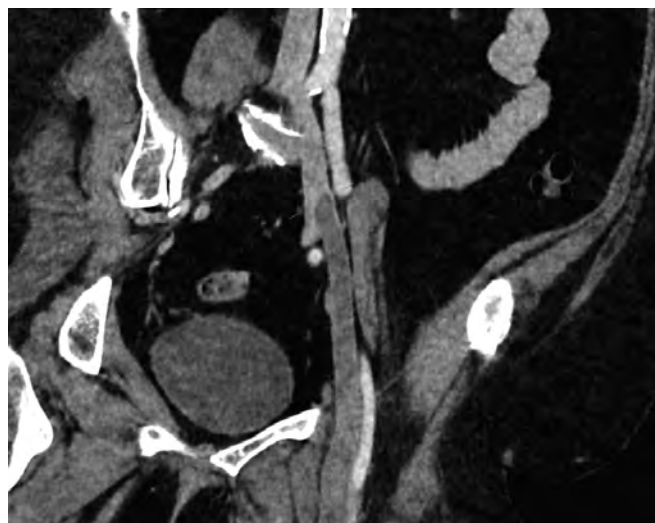
Obr. 1: CT angiografie plic – sedlovitý embolus ve větvení truncus pulmonalis, známky virové pneumonie oboustranně



Zdroj obrázku: archiv autorů

Byla podávána rovněž kortikoterapie, antibiotická léčba, oxygenoterapie, upravena léčba hypertenze. Za další čtyři dny byla nemocná přeložena na 2. interní kliniku, následoval krátký pobyt na JIP a poté překlad na standardní lůžko.

Obr. 2: CT břicha a pánve, trombus zasahující do společné pánevní žíly vlevo



Zdroj obrázku: archiv autorů

Během hospitalizace jsme doplnili echokardiografické vyšetření, to však proběhlo již s odstupem několika dní od přijetí a neprokázalo přetížení či dilataci pravé komory srdeční. Provedli jsme též ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin s nálezem rozsáhlé trombózy vlevo, trombotický uzávěr zasahoval od bércových až do pánevních žil. V rámci úvah o provedení katetrem řízené trombolýzy bylo ještě doplněno CT vyšetření břicha a pánve, zde bylo popsáno čelo trombu dosahující až do společné pánevní žíly (viz obr. 2), dále též nalezeny dva patologické vaskularizované útvary vyrůstající z kůry levé ledviny.

Intervenční léčba byla považována za rizikovou a bylo rozhodnuto o pokračování v léčbě antikoagulační. Ta od počátku hospitalizace prošla několika změnami, při překladech mezi odděleními a dle rozhodnutí ošetřujících lékařů – po počáteční jednorázové aplikaci LMWH byla podávána orální antikoagulační léčba (přímým orálním antikoagulanciem), avšak vzhledem k nálezům a k těžké obezitě byla později preferována varianta LMWH s převodem na warfarin.

V rámci průběžné kontroly laboratorních výsledků byla ve 20. dnu hospitalizace zjištěna těžká trombocytopenie (z původní normální hodnoty počet trombocytů poklesl na 30×10⁹/l). Nemocná neměla krvácivé projevy, došlo i ke zlepšení dušnosti, přetrvával však výrazný otok LDK. Zároveň byla v této době provedena magnetická rezonance (MR), původně indikována k objasnění charakteru útvarů vycházejících z kůry levé ledviny. Ty byly hodnoceny jako benigní, avšak MR prokázala další progresi trombózy – čelo trombu zasahovalo až 35 mm do dolní duté žíly – viz obr. 3. U pacientky tedy došlo k poklesu počtu trombocytů a zároveň k progresi trombózy i přes plnou antikoagulační léčbu LMWH.

CURRENT
1.4.2021
T1* MAGN/DIXON COR VEN SPH
In/Out Water/Phase 06 of 6
#105599568
STUDY 01:0859956
7:22 03
56 IMA:1 FIRM 41/72

2D
SL 2.0

TR 4.1
TE 1.2
TA 04.88
BW 1085.0
pd MAGN/DIXON WATER/NORMO S/D

A1/SAT2
B1-5,SP2-6
*Reyn3d2 / 15

W 587
C 268

Zdroj obrázku: archiv autorů

Za další dva měsíce při kontrole v cévní ambulanci byl stav pacientky výrazně zlepšen, jak co do dechových obtíží, tak co do nálezu na LDK – došlo k patrnému ústupu otoku a na kontrolní sonografii žil byla zjištěna podstatná rekanalizace, s reziduálními trombotickými hmotami v oblasti ileofemorální – viz obr. 3. Pokračuje v léčbě warfarinem, dle dokumentace jsou hodnoty INR při kontrolách u praktického lékaře v účinném rozmezí.

Tromboembolické příhody jsou často asociovány s onemocněním covid-19, v tomto tedy není uvedená kazuistika žádnou výjimkou. HIT však představuje vzácnou komplikaci léčby hepariny, a proto se na ni často nepomýšlí. Přitom její včasná diagnostika a včasná změna terapie může zabránit závažným následkům (až úmrtí).

	0 bodů	1 bod	2 body
trombocytopenie	pokles o <30 % či nejnižší počet (nadir) <10×10 ⁹ /l	pokles o 30–50 % či nadir 10–19×10 ⁹ /l	pokles o >50 % či nadir ≥20×10 ⁹ /l
interval poklesu počtu trombocytů od zahájení aplikace heparinu či LMWH (timing)	<4 dny od expozice	>10 dní od expozice či nejasný interval, ev. pokles během 1 dne od expozice v případě reexpozice, resp. podání heparinu či LMWH v předchozích 30–100 dnech	5–10 dní od expozice, ev. pokles během 1 dne v případě reexpozice, resp. podání heparinu či LMWH v předchozích 30 dnech
trombóza	žádná	progredující či recidivující trombóza; erytematózní kožní léze; podezření na trombózu	nově vzniklá trombóza či kožní nekróza; akutní systémová reakce po podání i.v. bolusu heparinu
jiné možné příčiny trombocytopenie (other causes)	jisté	možné	žádné

≤3 nízka pravdepodobnosť HIT (<5 %)
4–5 stredná pravdepodobnosť HIT (~14 %)
>5 vysoká pravdepodobnosť HIT (~64 %)

Incidence HIT se udává v novějších publikacích v rozmezí 0,5–1 % po nefrakcionovaném heparinu a 0,1–0,5 % po LMWH. Výskyt závisí i na délce expozice (kratší expozice znamená menší riziko) a populaci pacientů (častější u žen, u chirurgických pacientů, u starších pacientů).

Mezi klinické projevy HIT patří:

- 1) trombocytopenie – absolutní (pod $150 \times 10^9/l$) či relativní (pokles o >30 %), nastupující obvykle 5.–10. den po zahájení léčby (tento interval může být zkrácen v případě reexpozice, resp. podání heparinu v předcházejících 100 dnech), obvykle bez doprovodných krvácivých projevů.
- 2) trombotické komplikace – převládají žilní příhody oproti arteriálním (3–4 : 1), arteriální příhody postihují zejména tepny dolních končetin, méně častými projevy jsou cévní mozková příhoda či infarkt myokardu.^{1,2}
- 3) heparinová nekróza (v místě aplikace injekcí) je méně častým projevem, dochází k ní jen asi u 10–20 % pacientů s HIT. Je způsobena trombózou kožních cév s perivaskulárním zánětem či bez něj a s extravazací erytrocytů různého stupně.³

Laboratorní diagnostika spočívá v průkazu HIT protiláték dvěma typy testů:

- imunologické testy – jsou vysoce senzitivní, výhodou u některých z nich je rychlé provedení, problémem může být nižší specifita
- funkční testy – prokazují aktivaci trombocytů v přítomnosti heparinu, jsou specifitější, resp. prokazují klinicky signifikantní HIT protilátky spojené s rizikem trombotických komplikací. Tyto testy jsou ale časově a technicky náročnější a nejsou všude k dispozici.^{4,5}

Podle odborných doporučení se má diagnostický algoritmus odvíjet od stanovení klinické pravděpodobnosti HIT, a to pomocí tzv. 4T skóre – viz tabulka 1.

V případě střední či vysoké pravděpodobnosti je nutno vynechat heparin a zahájit léčbu alternativním parenterálním antikoaganciem. Diagnostický proces pak dále pokračuje doplněním imunologického testu, v případě jeho negativity je HIT vyloučena a je možno pokračovat v léčbě heparinem či LMWH. Při pozitivním výsledku imunologického testu je vhodné provést funkční test, a teprve v případě jeho pozitivity je HIT potvrzena. Funkční test však není nezbytně nutný v případě vysokého 4T skóre a silně pozitivního výsledku imunologického testu.^{4,6}

U naší pacientky byl výsledek 4T skóre vysoký (pokles počtu trombocytů na $30 \times 10^9/l$; vývoj trombocytopenie v intervalu 5–10 dní léčby LMWH; progresí trombózy; nepravděpodobná jiná příčina trombocytopenie – k vývoji trombocytopenie došlo až s větším odstupem od onemocnění covid-19 a jiná možná příčina rovněž nebyla zřejmá). Výsledek imunologického testu byl silně pozitivní, takže bylo možno považovat diagnózu HIT za potvrzenou. Tuto úvahu zpětně potvrdil i rychlý vzestup počtu trombocytů po vynechání LMWH.

Již od počátku pandemie se objevují kazuistiky či série kazuistik o výskytu HIT u pacientů s onemocněním covid-19. Podle nedávné souhrnné analýzy byl ve zkoumaných skupinách

pacientů s covid-19 výskyt HIT v rozmezí 6,9–12 %. Jak však sami autoři analýzy upozorňují, soubory pacientů jsou velmi heterogenní, práce mají výrazné metodologické nedostatky a navíc je velmi pravděpodobné selekční bias.

Mnohé publikace nerozlišují mezi pouhou přítomností HIT protiláték (které nejsou vždy spojeny s klinickými projevy) a HIT jako klinickou jednotkou.⁷ Uvedený výskyt HIT u onemocnění covid-19 je tedy pravděpodobně nadhodnocen. Nicméně, je třeba na tento problém upozorňovat, neboť pacienti s covid-19 dostávají LMWH prakticky rutinně, ať již z profylaktické či terapeutické indikace.

Při náhlém poklesu počtu trombocytů a současném podezření na tromboembolickou komplikaci je nutno myslet na HIT, vynechat heparin či LMWH, nahradit jej alternativním (neheparinovým) parenterálním antikoagulačním lékem a také samozřejmě provést laboratorní diagnostiku HIT.

Z neheparinových parenterálních antikoagulancií se doporučuje argatroban, danaparoid či bivalirudin.⁴ V našich podmínkách však tyto léky nejsou pohotově k dispozici, a proto se často uchylujeme k fondaparinuxu, pentasacharidu, který je vlastně v této indikaci „off-label“, avšak jeho úspěšné použití dokumentují mnohá kazuistická sdělení.⁸ I u naší pacientky byl podáván fondaparinux, problémem byla jen nutnost aplikace čtyř ampulí v jedné denní dávce (k dispozici jsou jen ampule 2,5 mg a u takto obézní nemocné byla indikována dávka 10 mg). Pacientka léčbu tolerovala výborně a po vzestupu počtu trombocytů bylo možno zahájit léčbu warfarinem a fondaparinux vynechat po dosažení účinného a stabilního INR.

Závěr

Onemocnění covid-19 je spojeno s vyšším rizikem tromboembolických komplikací a heparin či LMWH je tedy u mnoha pacientů s covid-19 podáván v profylaktické či léčebné indikaci. V literatuře se objevují zprávy o zvýšeném výskytu HIT protiláték či přímo syndromu HIT u pacientů s covid-19. Je třeba na tuto jinak vzácnou komplikaci léčby hepariny myslet a v případě silného podezření přerušit podávání heparinu, nahradit jej neheparinovým antikoaganciem a zahájit diagnostický postup, spočívající v odhadu klinické pravděpodobnosti, provedení imunologického testu k průkazu HIT protiláték a pokud možno následně též funkčního testu.

Naše kazuistika dokumentuje případ obézní polymorbidní pacientky s covid-pnemonií, plicní embolií a rozsáhlou hlubokou žilní trombózou, s následnou komplikací rozvojem HIT s výrazným poklesem počtu trombocytů a s progresí trombózy, s úspěšným použitím fondaparinuxu.

Literatura

1. Arepally, G. M., Padmanabhan, A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41, 4: 141–152, 2021.
2. Arepally, G. M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 129, 21: 2864–2872, 2017.
3. Warkentin, T. E., Roberts, R. S., Hirsh, J., Kelton, J. G. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 127, 5: 1858–1861, 2005.
4. Cuker, A., Arepally, G. M., Chong, B. H. et al. American Society of Hema-

- tology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2, 22: 3360–3392, 2018.
5. Favaloro, E. J. Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? *Am J Hematol* 93, 2: 308–314, 2018.
 6. Lo, G. K., Juhl, D., Warkentin, T. E. et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 4, 4: 759–765, 2006.
 7. Favaloro, E. J., Henry, B. M., Lippi, G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19. *Int J Lab Hematol* 43, 4: 547–558, 2021.
 8. Dulicek, P., Ivanova, E., Kostal, M. et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience. *Int Angiol* 39, 1: 76–81, 2020.

DOC. MUDR. JANA HIRMEROVÁ, PH.D.

2. interní klinika FN Plzeň

Edvarda Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: hirmEROVA@fnplzen.cz

anotace

Vladimír Janout, Jana Janoutová

Medicína založená na důkazu a klinická epidemiologie



Evidence-based medicine (EBM), neboli medicína založená na důkazu je jedním z nejčastěji používaných výrazů v současném lékařství. Jde o novou filozofii medicíny, která zdůrazňuje, že každé rozhodnutí lékaře by mělo být opřeno o současný nejlepší vědecký důkaz. Integruje v sobě vědecký důkaz, klinickou odbornost lékaře a pacientovi preference a hodnoty.

Používání EBM se opírá o populační výsledky, které využije pro extrapolaci k léčbě konkrétního pacienta. Prozíravá lékařská péče závisí na schopnosti identifikovat podobnosti mezi jednotlivým pacientem a určitou populací užité k získání důkazů o prospěšnosti a efektivitě dané terapie. Věda o aplikaci populačních důkazů v péči o jednotlivého pacienta je známa jako klinická epidemiologie.

Nejlepší vědecké důkazy pocházejí obvykle z výsledků správně organizovaných epidemiologických studií. Pacient současně očekává, že budou v léčebném procesu respektovány jeho hodnoty, tedy osobní preference, zájmy, očekávání a priority. Úkolem ošetřujícího lékaře je pak pomocí klinické odbornosti identifikovat, jaký může mít pacient prospěch či rizika z potenciálních léčebných intervencí podpořených důkazy z populační studie. K tomu nezbytně potřebuje znalosti klinické epidemiologie.

Monografie profesora Vladimíra Janouta a docentky Jany Janoutové je vynikajícím repetitoriem hlavních pojmů klinické epidemiologie. Bez těchto znalostí je jen obtížné možné správně vyhodnotit relevanci výsledků klinických studií, testů i dalších klinických důkazů efektivit či rizik léčby, tak jak se s nimi setkáváme v klinických studiích a odborné literatuře. Pro snazší pochopení textu autoři doplnili teorii o řadu příkladů.

GRADA Publishing, 1. vydání, Praha, 2021, A5, 200 stran, ISBN 978-80-271-3076-4, cena 329 Kč.
Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

O venofarmacích netradičně

Příznaky a znaky chronického žilního onemocnění a možnosti venofarmak v terapii

Na letošních 27. česko-slovenských angiologických dnech v Lednici bylo možností terapie chronického žilního onemocnění venofarmaky věnováno hned několik odborných přednášek a sdělení. Zajímavý blok s přesahem i do diagnostiky a klasifikace chronického žilního onemocnění byl nazván O venofarmacích netradičně a svá sdělení na něm přednesli doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. a MUDr. Miroslav Chochola, CSc. Hlavní myšlenky symposia, v kontextu dalších informací, přinášíme v této zprávě.

Chronické žilní onemocnění, symptomy a klasifikace

Chronické žilní onemocnění (Chronic Venous Disorder, CVD) je chronické, recidivující a většinou celoživotní onemocnění, které patofyziologicky vychází především z venózní hypertenze, žilního refluxu a chronického zánětu. Rizikové faktory jsou ve většině případů neovlivnitelné nebo obtížně ovlivnitelné a zahrnují např. věk, genetické faktory, ženské pohlaví, povolání, hormonální změny, celkový tělesný habitus, chronický kašel, obstrukci nebo některé komorbiditativy.

Již v časně fázi onemocnění nalézáme obtěžující příznaky nemoci, v pokročilé fázi pak již hovoříme o znacích nemoci, které jsou reprezentovány často nevratnými kožními změnami a obtížně léčitelnými komplikacemi, které mohou významně snižovat kvalitu života nemocných. Mezi symptomy chronického žilního onemocnění řadíme mravenčení, otoky, bolesti a pocit těžkých nohou, svědění, křeče, pálení nohou, varixy ad. Nepohodlí a intenzita projevů se zvyšuje v průběhu dne a na jeho konci, po fyzické námaze, více v létě, u žen v prvních dnech periody. Klinické projevy zdaleka ne vždy korelují se subjektivními potížemi pacientů. Za tímto nesouladem může stát změna vnímání bolesti v průběhu onemocnění a také případná neuropatie.^{2,3}

Systém klasifikace CVD vznikl v roce 1996 a naposledy byl aktualizován v loňském roce. Slučuje klinické symptomy, etiologii, anatomii a patologii onemocnění.^{4,5}

Varixy nejsou jen kosmetický problém

Stejně jako u ostatních symptomů CVD, i v případě varixů se setkáváme s častým podceněním lékaři i pacienty. Jedná se o časté onemocnění, jehož prevalence je 10–30 % a roste s věkem. Je častější u žen než u mužů a významnou roli při jeho vzniku má genetická predispozice (až 50 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu).^{3,6}

Žilní systém zahrnuje jak povrchové žíly, které jsou nízko-tlaké, tak hluboký žilní systém, který je vysokotlaký. Případná dysfunkce žilních chlopní vede k přenosu vysokého tlaku z hlubokých žil na povrchové a tento tlak pak má za následek dilataci a změnu tvaru povrchových žil, a tím vznik varixů.³

Tab. 1: Klasifikace CEAP 2020^{4,5}

klinická klasifikace	
třída 0 (C0)	žádné viditelné či palpovatelné známky žilního onemocnění
třída 1 (C1)	teleangiektázie a/nebo retikulární varixy
třída 2 (C2) (C2r)	varixy rekurentní varixy
třída 3 (C3)	edém dolních končetin
třída 4 (C4) (C4a) (C4b) (C4c)	hyperpigmentace nebo ekzém pigmentace nebo ekzém lipodermatoskleróza nebo atrophie blanche corona phlebectatica paraplantaris
třída 5 (C5)	vyhojený žilní bérkový vřed
třída 6 (C6) (C6r)	nezhhojený žilní bérkový vřed rekurentní nezhhojený žilní bérkový vřed
dle etiologie	
Ec	kongenitální
Ep	primární, bez známé příčiny
Es	sekundární, Esi (intravenózní příčina), Ese (extravenózní příčina)
dle anatomie	
As	povrchové žíly
Ad	hluboký systém
Ap	perforátory
An	anatomie nezjištěna
dle patofyziologie	
Pr	reflux
Po	obstrukce
Pr,o	reflux a obstrukce
Pn	patofyziologie nezjištěna

S+ (symptomatický pacient), A+ (asymptomatický pacient)

Mezi hlavní příčiny vzniku žilní hypertenze patří reflux, částečná nebo úplná obstrukce žíly (ev. kombinace obstrukce a refluxu), omezení funkce svalové pumpy (např. u imobilních nebo morbidně obézních pacientů). Žilní hypertenze vzniká také při chronické srdeční nedostatečnosti s pravostrannou složkou. Navazující patologické děje v mikrocirkulaci pak mohou zahrnout poškození endotelií a rozšíření interendoteliálních prostor, extravazaci tekutiny, proteinů a erytrocytů, menší intravaskulární návrat krve, změnu lymfatické sítě a nedostatečnou lymfodrenáž, porušení perivaskulární nervové regulace, adhezi a aktivaci leukocytů v kapilárách a venulách a rozvoj zánětu. Zánětlivé změny pak spolu se zvýšením permeability při poškození endotelií a okluzi kapilár leukocyty a mikrotromby přispívají ke vzniku otoku a poruchám výživy tkáně.

Při hodnocení varixů rozlišujeme teleangiektázie (metličky) do 1 mm šíře, retikulární varixy do 3 mm nebo kmenové varixy a postranní větve (nad 3 mm šíře). V CEAP klasifikaci je nalezneme ve třídách C1 (teleangiektázie, retikulární varixy), C2 a C2r (varixy a rekurentní varixy). V nové klasifikaci CEAP z roku 2020 byla jako projev zvýšeného rizika zařazena corona phlebactatica paraplanaris do třídy C4c.^{2,9,12,13}

Léčba varixů v rámci léčby chronického žilního onemocnění zahrnuje v časných fázích stejné postupy, tedy především úpravu životního stylu, kompresní terapii a venofarmaka.

Chirurgická léčba varixů zahrnuje řadu metod, skleroterapii, tradiční chirurgické postupy, endovenózní ablaci (za využití laseru, přehřáté páry nebo ablaci radiofrekvenční) a biologická lepidla (např. VenaSeal).

I po chirurgické či endovaskulární léčbě varixů se můžeme setkat s recidivou vzniku varixů. Za pravou recidivu označ-

Obr. 1: O venofarmacích netradičně (Lednice 2021)



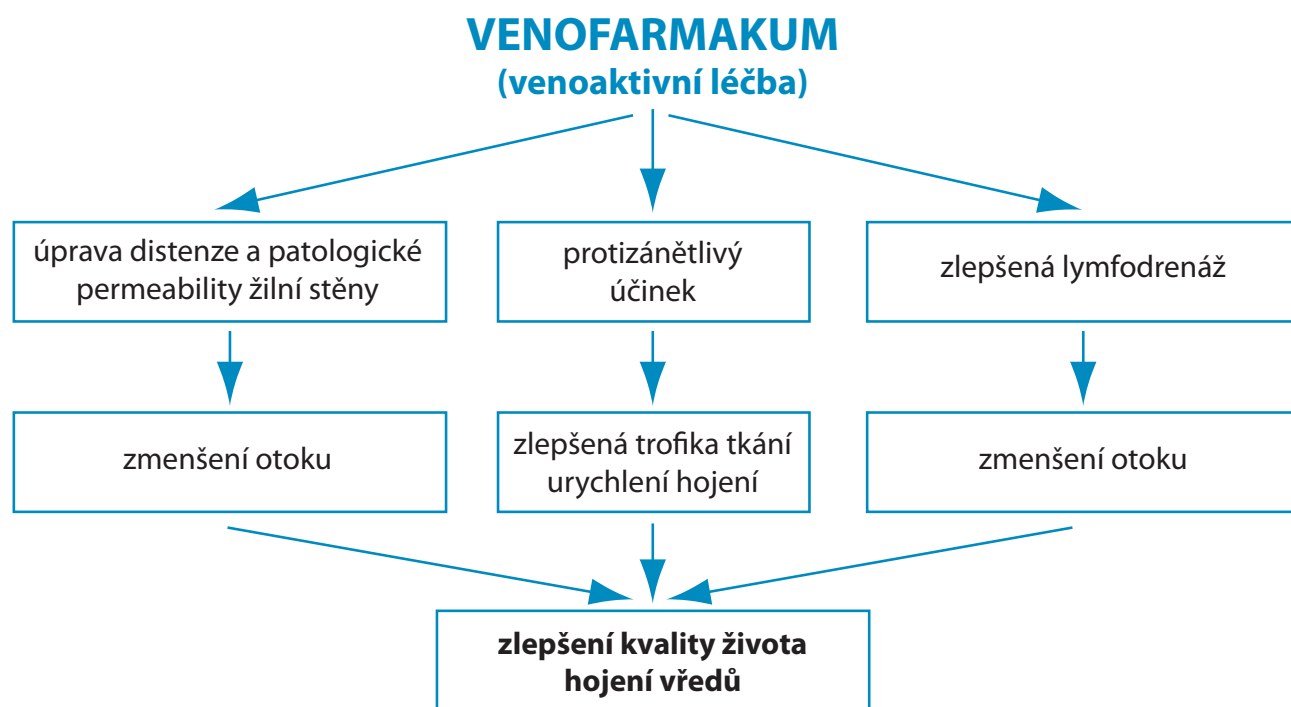
jeme důsledek technického problému při primární operaci, nepravé recidivy jsou důsledkem progresu choroby způsobené neovaskularizací cév. Postihují 20–80 % pacientů.³

Chronická žilní insuficience

O chronické žilní insuficienci (Chronic Venous Insufficiency) hovoříme v případě přítomnosti pokročilých znaků nemoci, jako jsou varixy, edémy, kožní změny a ulcerace.⁹

Chronická žilní insuficience má velký zdravotní i sociální význam. Je spojena s pracovní neschopností, generuje vysoké zdravotnické náklady (v ČR více než 400 milionů ročně) a vede k významnému snížení kvality života pacientů. Zvláštní formou je potrombotický syndrom (PTS), který se vyvine u 20–50 % pacientů po hluboké žilní trombóze, v případě nepoužívání kompresní terapie až u 60 %.³

Obr. 2: Přehled působení venofarmak²



Léčba chronické žilní insuficience musí být komplexní. Imperativem je prevence vzniku a bránění progresi CVD do vyšších stadií.

Intervence životního stylu zahrnuje především pohybovou aktivitu, omezení stoji, nošení pohodlné obuvi a polohování dolních končetin, prevenci ortopedických vad a dostatečnou péči o pokožku nohou, velmi důležité je snížení nadváhy a léčba obezity.³

Součástí doporučení u většiny pacientů by mělo být i nošení podpůrných elastických punčoch a kompresní terapie. Zevní elastická komprese se řídí dle třídy CEAP. Kompresní pomůcky třídy I (tedy 10–20 mmHg tlaku) pro C0, C1, kompresní třídy II (21–30 mmHg) pro C2–4 (5,6), kompresní třídy III (31–40 mmHg) pro C5 a C6.^{2,3}

Venofarmaka patří mezi pilíře léčby chronického žilního onemocnění. Flebotonická léčba působí současně na změny mikrocirkulace i makrocirkulace a může zastavit zánětlivý pro-

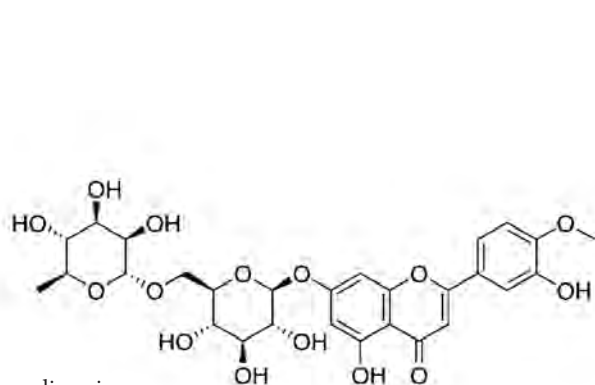
ces.^{2,3} Podrobněji jsou prokázány účinky venotonik uvedeny v obrázku 2.

Fáze C3–C4 CVD by již rozhodně měly zahrnout péči specialisty. Samostatnou a náročnou kapitolou je léčba žilního bér-cového vředu.

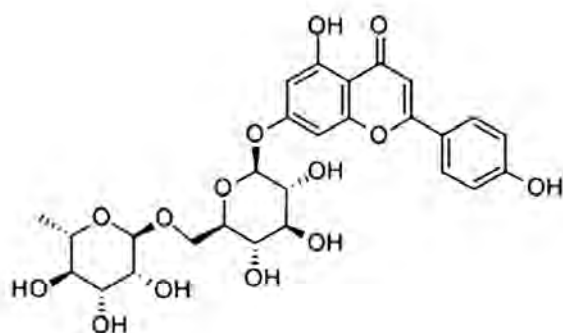
Diozen v léčbě chronické žilní insuficience

Domácí i mezinárodní doporučené postupy pro diagnostiku a terapii léčby CVD udávají, že venofarmaka mohou mít klinický přínos ve všech stadiích onemocnění, i perioperačně, a v časných stadiích mohou pomoci oddálit progresi změn. Chybou je venofarmaka ve vymezených případech nepodat (např. při symptomech i u stadia C0s), je však vždy třeba efekt léčby vyhodnocovat a podle efektu vážit další preskripci. Podávána by měla být venofarmaka, která mají důkazy o účinnosti.¹³

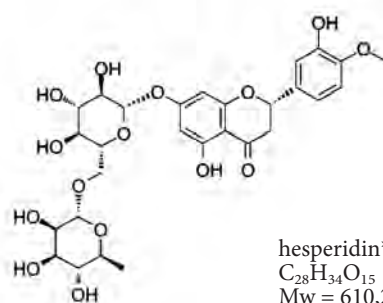
Obr. 3: Složky přípravku Diozen⁷



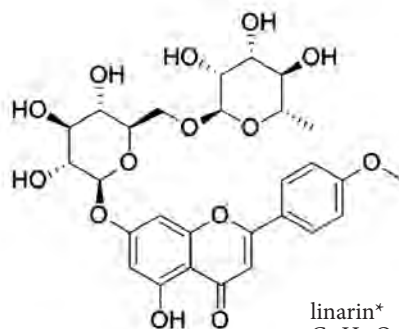
diosmin
C₂₈H₃₂O₁₅
Mw = 608,6 g/mol



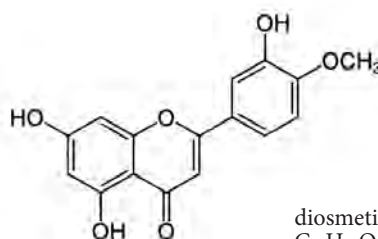
isorhoifolin*
C₂₇H₃₀O₁₄
Mw = 578,5 g/mol



hesperidin*
C₂₈H₃₄O₁₅
Mw = 610,2 g/mol



linarin*
C₂₈H₃₂O₁₄
Mw = 592,5 g/mol



diosmetin*
C₁₆H₁₂O₆
Mw = 300,3 g/mol

Tab. 2: Výsledky složení tablet Diozen 500 mg (kvantitativně kvalitativní složení přípravku)⁷

šarže č.	Quinta č.	obsah (mg/tbl)				
		diosmin	hesperidin*	isorhoifolin*	linarin*	diosmetin*
75 27 29	R1985/20	458,44	8,02	14,44	9,68	9,43
75 20 29	R1986/20	462,38	9,39	10,30	9,75	8,18

V případě mikronizované směsi flavonoidů (MPFF) byl ze symptomů CVD prokázán pozitivní efekt působení na bolest, pocit těžkých nohou, křeče, parestázie, pocit otoku, pálení, zarudnutí, kožní změny, obvod kotníku, rychlejší hojení vředů a také kvalitu života.^{10,11,13}

Diozen je přípravek přírodního původu, který obdobně jako MPFF obsahuje směs diosminu a dalších flavonoidů* v mikronizované formě. Ve složení najdeme krom diosminu také hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin*. Diozen má ve svém SPC uvedenu jako účinnou látku diosmin micronisatum 500 mg a tato formulace může vyvolat dojem, že obsahuje pouze syntetizovaný diosmin. Jde však o způsob zápisu dle Evropského lékopisu, který definuje látku diosmin jako směs flavonoidů s minimálním obsahem diosminu 91,5 %.* Recentně provedené analýzy v laboratoři certifikované Státním ústavem pro kontrolu léčiv potvrdily, že složení přípravku Diozen odpovídá směsi přírodních flavonoidů, je v souladu s definicí účinné látky diosmin dle Evropského lékopisu a že obsahuje krom mikronizovaného diosminu také ostatní flavonoidy v čele s hesperidinem, isorhoifolinem, linarinem a diosmetinem*. Která složka v účinku – tedy který flavonoid v tomto pochodu dominuje, nelze říci. Validní klinické studie byly prováděny vždy se směsí flavonoidů v rámci mikronizované flavonoidní frakce obsahující řadu složek (diosmin, hesperidin, linarin, isorhoifolin a diosmetin). Pro ně byl dobře doložen klinický účinek na ústup subjektivních příznaků, zlepšení kvality života a rychlejší hojení defektů. Všechny tyto flavonoidy obsahuje léčivý přípravek Diozen.^{7,*}

Diozen je indikován k léčbě příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bércevého vředu). Dále také k léčbě ataky hemoroidálního onemocnění a základní léčbě subjektivních a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění.¹

* Flavonoidy hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin jsou Evropským lékopisem označeny jako nečistoty v účinné látce diosmin.

Literatura

1. Diozen 500 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 22. 9. 2021]
2. Karetová, D. Venofarmaka z nadhledu. Přednáška na: 27. česko-slovenské angiologické dny s postgraduální tematikou, Lednice, 2021.
3. Chochola, M. Od kosmetického problému varixů po invalidizaci ulceracemi. Přednáška na: 27. česko-slovenské angiologické dny s postgraduální tematikou, Lednice, 2021.
4. Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 40, 6: 1248–1252, 2004.
5. Lurie, F., Passman, M., Meisner, M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8, 3: 342–352, 2020.
6. Evans, C. J., Fowkes, F. G., Ruckley, C. V., Lee, A. J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 53, 3: 149–153, 1999.
7. Sliva, J., Karetová, D. Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC. *Kazuistiky v angiologii* 8, 1: 32–35, 2021.
8. Ambrož, D. Žilní otoky v kardiologii. *Kazuistiky v angiologii* 8, 1: 37–41, 2021.
9. Karetová, D. Jak správně klasifikovat žilní nemoci, kam patří otok a jaký je jeho význam. Sympozium Otoky končetin – stálá výzva v interní medicíně, a nejen v ní. Přednáška na: Letní dny interní medicíny, Praha 23.–25. 6. 2021.
10. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 37, 3: 181–254, 2018.
11. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol* 39, 3: 175–240, 2020.
12. Černohorská, J. Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienty i lékaři – překvapivé výsledky českého průzkumu. *Med praxi* 17, 1: 25–30, 2020.
13. Karetová, D., Vojtíšková, J., Seifert, B., Černohorská, J. Chronická žilní onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro praktické lékaře. Novelizace 2021. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2021. (online: <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2020/DP-CHZO.PDF>) [cit. 2. 7. 2021]

Karel Vízner

Angio Lednice 2021

27. česko-slovenské angiologické sympozium – covid-19 úvodním tématem

„Máme za sebou trochu podivný rok, který většina z nás prožila podstatně jinak, než čekala. A to jak pracovně, tak osobně. Ve všech zmatcích a stresech současné doby nám poměrně rychle uplynul i čas od posledního česko-slovenského angiologického sympozia, které jsme si kupodivu mohli užít osobně, jen v jiném, pozdějším termínu.“ Těmito slovy nás v pozvánce k letošnímu jednání angiologů v Lednici zvali za organizátory konference doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. a MUDr. Jiří Matuška. Loňské 26. angiologické dny totiž byly jednou z posledních lékařských konferencí, která se uskutečnila v roce 2020 a letošní 27. pak jednou z prvních po dlouhém zákazu konferencí, jež přinesla vládní opatření loňského a letošního roku.

Infekcí virem SARS-CoV-2 a onemocněním covid-19 se zabývají prakticky všechna média, od Blesku po Zpravodaj obce Prysk, diskutují o něm důchodci i řidiči tramvají. Bohužel. Naštěstí diskusi o této virové pneumonii (která přináší také významně zvýšené riziko trombotických komplikací) vedou také odborníci – pneumologové, obezitologové, geriatři, diabetologové a angiologové. Je osvěžující sledovat po celospolečenské hysterii racionální diskusi na odborné úrovni. Není divu, že, vzhledem k aktuálnosti problematiky, byl první blok angiologického sympozia věnován právě cévním komplikacím onemocnění covid-19.

S trombotickými komplikacemi covid-19 má zkušenost již většina angiologických pracovišť

Pravděpodobný mechanismus vzniku trombotických komplikací u covid-19 zahrnuje endoteliální dysfunkci (a to jak přímé poškození buněk virem, tak tkáňovou hypoxii), leukocytární infiltraci (neutrofily, adhezivní molekuly, cytokiny (IL-2, IL-6, INF gama) i aktivaci komplementu. Zvýšení antifosfolipidových protilátek není signifikantní a v akutní fázi onemocnění není možné jej využít jako screeningový nástroj. Zaznamenán byl vyšší výskyt heparinem indikované trombocytopenie a zvýšený výskyt trombotických komplikací při ECMO.³

MUDr. Tomáš Hauer z Nemocnice v Českých Budějovicích prezentoval své zkušenosti s léčbou trombóz u pacientů s onemocněním covid-19. Připomněl, že onemocnění covid-19 je asociováno s trombotickými komplikacemi a že zásah onemocněním covid-19 zvýšil počty prováděných trombolýz a na příkladu několika pacientů rozlišil hlavní příklady trombóz referovaných při onemocnění covid-19. Vaskulární komplikace mohou zasáhnout jak nemocné s již preexistujícími lézemi, tak pacienty, kteří byli dosud vaskulárně zcela zdraví. Podle zkušeností jeho pracoviště, ti, kdo měli preexistující cévní léze, dopadli ve výsledku většinou lépe.¹

Očkování proti covid-19 a trombózy

Ke konci srpna 2021 bylo v ČR vykázano 11 405 818 užitých očkovacích dávek proti covid-19 a naočkováno téměř 6 milionů osob. Dominuje vakcína Comirnaty (9,4 milionu dávek) nad Spikevax (0,9 milionu), Vaxzevria (0,8 milionu) a COVID-19 Vaccine Janssen (0,2 milionu).³

K 24. 8. 2021 bylo dle údajů SÚKL hlášeno celkem 7 864 případů nežádoucích účinků. Nejčastěji (4 832 případů) se jedná o celkové příznaky a reakce v místě aplikace (zahrnující velkou škálu nežádoucích účinků od horečky, zimnice, únavy, slabosti,

po bolesti různého typu, reakce v místě vpichu ad.).⁴ Praxe ukazuje, že počet nežádoucích účinků bude vyšší, protože nejsou důsledně hlášeny do systému.

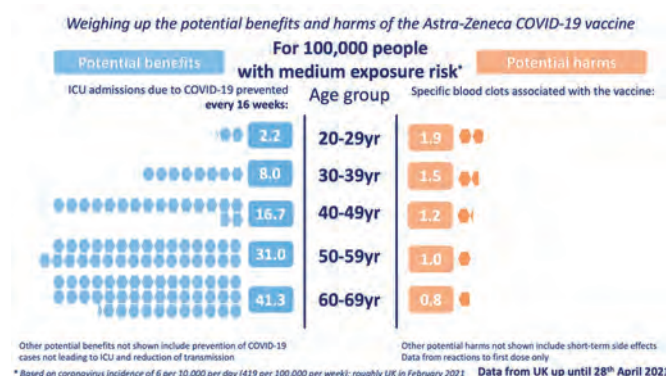
Celkem 604 hlášených případů v ČR se týkalo ovlivnění cévního systému. Referovány byly např. chladné okrajové části končetin, zvýšení, snížení či kolísání krevního tlaku, návaly horka, bledost, kolaps, hluboká žilní trombóza, povrchová tromboflebitida, angioedém, hematom a syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS). Pro vektorové vakcíny Vaxzevria a COVID-19 Vaccine Janssen byla potvrzena příčinná souvislost se vznikem tohoto účinku. Projevuje se současným vznikem trombózy a sníženým počtem krevních destiček. Vyvíjí se obvykle do tří týdnů po očkování. Většina nahlášených případů byla u osob do 60 let věku.⁴

Z hlediska trombotických komplikací největší obavy vzbudila vakcína Vaxzevria (AstraZeneca). V souvislosti s touto vakcínou bylo hlášeno v rámci EU několik úmrtí na trombotické komplikace. K 31. 3. 2021 šlo dle EMA o 79 hlášených trombotických komplikací asociovaných s trombocytopenií, jednalo se o 51 žen a 28 mužů (úmrtí 13 žen a 6 mužů). Četnost dosáhla 1,1/100 000 pro věkovou skupinu 20–29 let a 0,2/100 000 osob pro věkovou skupinu 60–69 let.³

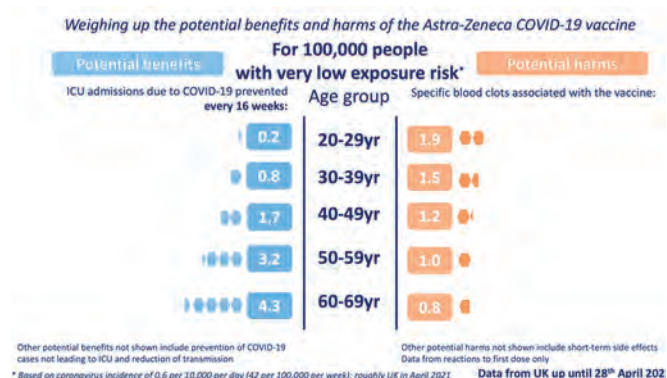
Winton Centre for Risk and Evidence Communication University Cambridge k tomu připravil přehledné schéma balancující na jedné straně snížení rizika hospitalizace na jednotce intenzivní péče (potenciální benefit očkování), a na druhé riziko vzniku trombózy (potenciální riziko očkování). Tento poměr se mění v závislosti na aktuální incidenci infekce koronavirem a věku pacienta. Rozdíly dobře ilustrují obrázky 1 a 2 založené na datech z Velké Británie z února 2021 (incidence 419/100 000 osob/týden) a dubna 2021 (42/100 000 osob/týden).⁵

Trombotické komplikace vakcíny Vaxzevria (AstraZeneca) zahrnují nejčastěji trombózu v atypických lokalizacích současně s trombocytopenií. V případě trombózy splavů byla prokázána incidence 1 : 100 000, ohroženější jsou ženy ve věku pod 35 let. Mezi rizikové faktory patří pravděpodobně těhotenství a užívání hormonální antikoncepce. Mezi projevy zaznamenáváme

Obr. 1: Poměr benefitu (snížení rizika hospitalizace na JIP) a rizika (krevní sraženiny) vakcinace v závislosti na věku (únor 2021)⁵



Obr. 2: Poměr benefitu (snížení rizika hospitalizace na JIP) a rizika (krevní sraženiny) vakcinace v závislosti na věku (duben 2021)⁵



bolest hlavy nereagující na analgetika (horší vleže a v předklonu), rozmazané vidění, nauzea, zvracení, dysartrie, parézy a epiparoxysmy. Popsány byly např. arteriální trombózy, trombóza žil dolních končetin a trombóza v. portae. Laboratorně můžeme zachytit trombocytopenii a vysokou hladinu autoprotilátů proti destičkovému faktoru 4.^{3,6}

K dubnu 2021 evidovala Evropská léková agentura (EMA) na 34 milionů podaných dávek vakcíny Vaxzevria (AstraZeneca) 169 případů trombózy žilních splavů a 53 případů trombózy splachniku. V případě vakcíny Comirnaty (Pfizer) bylo zaznamenáno na 54 milionů podaných dávek celkem 35 případů trombózy CNS, v případě Spikevax (Moderna) na 4 miliony podaných dávek 5 případů trombózy žilních splavů a v případě COVID-19 Vaccine Janssen (JnJ) pak na 7 milionů podaných dávek 6 případů trombózy žilních splavů a splachniku.^{3,7}

Covid-19, plicní embolie a hluboká žilní trombóza

Plicní embolie je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Roční incidence plicní embolie je 39–115/100 000 obyvatel a v roce 2004 zemřelo na plicní embolii v šesti zemích

EU (reprezentujících 454,4 milionu osob) 370 000 osob (0,08 %).^{8,9}

Aktuálně platná guidelines Evropské kardiologické společnosti řadí infekce mezi střední rizikové faktory plicní embolie (OR 2–9). V tomto ohledu je třeba hodnotit i infekci virem SARS-CoV-2 a zohlednit ji v kontextu ostatních případných rizikových faktorů.^{8,9}

Klíčové patofyziologické příčiny rozvoje hluboké žilní trombózy jsou imobilizace, dehydratace a aktivace endotelu a trombocytů. K nim se pak přidávají v případě infekce ještě specifické vlastnosti případného infekčního agens. V případě bakteriální infekce je doloženo zvýšené riziko, nejsilnější během prvních dvou týdnů po nástupu infekce (s časem klesá), v případě pacientů hospitalizovaných s infekcí je incidence rate ratio 12 (oproti jedincům bez infekce) a u ambulantně léčených pacientů pak IRR 4.¹⁰ Obecně je u virových infekcí riziko trombózy vyšší než u infekcí bakteriálních. Vzhledem k destrukci buněk při virové infekci vzniká pravděpodobně vyšší potenciál k rozvoji autoprotilátů, vč. antifosfolipidových.⁸ Virové infekce jsou různorodější v potenciálu způsobit trombózu. U infekce CMV je uváděno zvýšení relativního rizika na trojnásobek (RR 3), u hepatitidy C jen mírné zvýšení (RR 1,3) a chřipka (H1N1) prakticky toto riziko nezvyšuje (RR 0,5–3), jiné infekce jej mohou zvyšovat významně.

V případě nemocných se SARS-CoV-2 pneumonií s těžkým průběhem onemocnění byl žilní tromboembolismus prokázán u 10–40 % pacientů, při aktivním screeningu u pacientů umístěných na JIP pak až u 80 %.⁸

U pacientů s covid-19 nalézáme v laboratorním nálezu často zvýšené hodnoty D-dimerů (nad 200 µg/l), trombocytopenii a mírně prodloužený protrombinový čas. Zaznamenávána je i pozitivita antifosfolipidových protilátů (byť v menším titru než u pacientů s antifosfolipidovým syndromem). Ty se vyskytují často přechodně u nemocných s akutní infekcí či onkologickým onemocněním a i jejich přechodná přítomnost může být spojena s vyšším rizikem trombózy.

Guidelines ISHT doporučují preventivní podávání LMWH u všech nemocných se SARS-CoV-2 s nutností hospitalizace (vyjma případů aktivního krvácení a trombocytopenie pod $25 \times 10^9/l$).^{8,11} U pacientů s covid-19 je nutné monitorovat stav koagulace. U hospitalizovaných nemocných s covid-19 je doporučována preventivní dávka 0,05 až 0,1 ml/10 kg enoxaparinu/nadroparinu 1× denně. U nemocných v těžším stavu s nutností hospitalizace na JIP je vhodná dávka 0,1 ml/kg 1–2× denně. U nemocných s prokázanou VTE pak je doporučena plná antikoagulační terapie pomocí LMWH s korekcí na anti XA (0,6–0,8).⁸

Covid-19 a akutní ischemické příhoda

Akutní ischemická mozková příhoda je život ohrožující komplikací onemocnění covid-19. Incidence akutní ischemické mozkové příhody u pacientů s covid-19 je na základě analýzy observačních studií udávána 1,2 % (při průměrném věku pacientů v analyzovaných studiích $63,4 \pm 13,1$ roku). Průměrná zaznamenaná doba mezi projevem symptomů covid-19 a ischemic-

kou mozkovou příhodou je 10 ± 8 dne a NIHSS skóre 19 ± 8 . Laboratorně nejčastěji zaznamenáváme zvýšenou hodnotu D-dimeru ($9,2 \pm 14,8$ mg/l) a fibrinogenu ($5,8 \pm 2$ g/l). V řadě případů je zachycována také pozitivita antifosfolipidových protilátek.¹³ Často se jedná o závěr velké tepny. Úmrtnost v těchto případech dosahuje až 38 %.^{12,13}

Literatura

1. Hauer, T. Covid-19 asociované tepenné a žilní trombozy: intervence a dlouhodobý follow-up. Přednáška na 27. česko-slovenské angiologické sympozium, Lednice, 29.–30. 8. 2021.
2. Gatto, M., Perricone, C., Tonello, M. et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. Clin Exp Rheumatol 38, 4: 754–759, 2020.
3. Horáková, J. Trombotické komplikace provázející vakcinaci proti covid-19. Přednáška na 27. česko-slovenské angiologické sympozium, Lednice, 29.–30. 8. 2021.
4. Přehled: Nahlášená podezření na nežádoucí účinky po vakcínách proti covid-19. SÚKL. (online: <https://www.sukl.cz/tydenni-zpravy-o-prijatych-hlasenich-podezreni-na-nezadouci>) [cit. 5. 9. 2021]
5. Latest data form the MHRA on blood clots associated with the Astra Zeneca COVID-19 vaccine. 6. 5. 2021. (online: <https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/news/latest-data-mhra-blood-clots-associated-astra-zeneca-covid-19-vaccine/>) [cit. 5. 9. 2021]
6. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 24. 5. 2021. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf) [cit. 5. 9. 2021]
7. Cines, D. B., Bussel, J. B. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 383, 23: 2254–2256, 2021.
8. Ambrož, D. Plicní embolie a následná léčba – konsekvence k infekci koronavirem SARS-CoV-2. Přednáška na 27. česko-slovenské angiologické sympozium, Lednice, 29.–30. 8. 2021.
9. Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 41, 4: 543–603, 2020.
10. Schmidt, M., Horvath-Puho, E., Thomsen, R. W. et al. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med 271, 6: 608–618, 2012.
11. Thachil, J., Tang, N., Gando, S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 18, 5: 1023–1026, 2020.
12. Lubanda, J.-C. Covid-19 a ischemický iktus u pacientů s těžkým průběhem onemocnění covid-19. Přednáška na 27. česko-slovenské angiologické sympozium, Lednice, 29.–30. 8. 2021.
13. Tan, Y.-K., Goh, C., Leow, A. S. T. et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. J Thromb Thrombolysis 50, 3: 587–595, 2020.

anotace

Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček

Regulace v lékařské fyziologii – atlas schémat



Lidské tělo je představováno dynamickou rovnováhou mezi buňkami a tkáněmi samotného těla a vnějším prostředím. Procesy probíhající v lidském těle jsou vzájemně těsně provázány a jejich řízení je komplexní. Mezi významné součásti lékařské fyziologie patří identifikovat, popsat a pochopit podstatu regulačních mechanismů lidského těla.

Publikace profesora Otomara Kittnara a dr. Mikuláše Mlčka přináší 340 barevných schémat, která reprezentují řídicí procesy jednotlivých fyziologických procesů v lidském těle. Jde vlastně o učebnici fyziologii (navazující na úspěšný Atlas fyziologických regulací), jen je učivo nahlíženo z jiného úhlu pohledu – nejsou popisovány jednotlivé fyziologické pochody, ale pomocí schémat vysvětleno, jak jsou řízeny. Publikaci lze používat i samostatně, ale především bude užitečná jako doplněk učebnic fyziologie – pro pochopení řady složitých procesů, jejich řízení a vazeb. Kniha je určena nejen studentům medicíny, ale i biologům, veterinářům a dalším specialistům, kteří potřebují znalost fyziologie nejen na popisné úrovni.

V 15 kapitolách (např. Fyziologie krve, Fyziologie dýchání, Termoregulace ad.) autoři vytvořili stovky schémat k jednotlivým dílčím procesům (např. Postup stabilizace fibrinové sítě nebo Souhrnné řízení motility žaludku). Ty pak jsou v případech potřeby dále doplněny vysvětlujícím textem.

GRADA Publishing, 1. vydání, Praha, 2021, 240x147 mm, 326 stran, ISBN 978-80-271-1240-1, cena 590 Kč.

Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Středomořská strava

Karolína Hlavatá

OB klinika, Praha

Středomořský způsob stravování (SZS) není žádným módním hitem propagovaným některou ze známých osobností. Naopak má velmi dlouhou a pestrou historii, přičemž právě tradice je jedním z faktorů, které jej činí výjimečným. Kořeny SZS sahají hluboko do historie (přes 5 000 let) a jsou úzce spjaté se zvyky, tradicemi a kulturou obyvatel žijících v oblasti Středozemního moře. Unikátní je, že se zde prolínají vlivy mnoha civilizací i náboženství. S trochou nadsázky lze říct, že v politických a náboženských otázkách ke shodě nedošlo, leč způsob stravování je, až na jisté odchylky, podobný.

Pojďme se blíže seznámit s tímto zajímavým stravovacím stylem, který na sebe v poslední době upozornil především prvenstvím v hodnocení odborníků z US News and World Report. Ti sestavují žebříček diet, jež podle nich fungují nejlépe. Za rok 2020 to byla právě středomořská strava, která byla představena jako model zdravého stravování spojeného s významnými nutričními a zdravotními přínosy. Zároveň slouží jako příklad udržitelné stravy, jelikož by v ideálním případě nemělo jít jen o blaho lidstva, ale je nezbytné zohledňovat i dopad na životní prostředí.

Středomořská strava je charakterizována jako způsob stravování mající nízký dopad na životní prostředí, zajišťující výživu současným i budoucím generacím a respektující biologickou rozmanitost a ekosystémy. Současně je i kulturně přijatelná a cenově dostupná.

Čím je středomořská strava výjimečná

Především je třeba zdůraznit, že SZS není jen o jídle a pití. Podle popisu UNESCO to je vícerozměrná hodnota založená na pohostinnosti, dialogu a úctě k odlišnosti, které jsou její nedílnou součástí.

Jak již bylo zmíněno, důležité jsou tradice, kulturní odkaz předků, úzký kontakt s rodinnými příslušníky a přáteli. Vysoce je ceněna hodnota místních produktů, důraz je kladen na výběr čerstvých a sezónních potravin, jejich minimální zpracování a správný způsob přípravy pokrmů. Důležitá úloha je přisuzována ženám, jelikož právě ony předávají tradice z generace a generaci a jsou ochránkyněmi „tepla rodinného krbu“. Celou filozofii SZS se prolínají i další zvyklosti, které ve výsledku dotvářejí zdravý životní styl. Jedná se o návyky zahrnující každodenní cvičení, společenskost, družnost a dostatek odpočinku.

V roce 2010 byl SZS zařazen do seznamu nehmotného kulturního dědictví UNESCO na základě společné kandidatury zemí Řecka, Itálie, Španělska a Maroka podaného v roce 2008, později se přidal také Kypr, Portugalsko a Chorvatsko. Oblast Středomoří však kromě vyjmenovaných zemí zahrnuje i Francii, Maltu, Turecko, Slovinsko, Bosnu a Hercegovinu, Albánii,

Černou Horu, Alžírsko, Libyi, Tunisko, Libanon, Sýrii, Egypt a Izrael.

Středomořská strava se samozřejmě přizpůsobuje jak klimatickým podmínkám každého místa, tak kultuře a náboženství dané oblasti. Výsledkem je přirozeně i různorodost stravovacích návyků a specifická verze SZS. Kupříkladu olivový olej se konzumuje především ve Španělsku, Řecku a Itálii, ve Francii má vyšší spotřebu máslo.

Nebo například paella, míchaný pokrm z rýže, zeleniny, drůbeže nebo ryb je typický pro Španělsko, zatímco ve Francii je příloha podávána samostatně. Pro Řecko je typická nižší konzumace sýrů, v zemích severní Afriky (Alžírsko, Libye, Tunisko, Maroko) je na rozdíl od zemí jižní Evropy nízká konzumace alkoholu atd.

Proč je středomořská strava tak zdravá?

SZS je především životní styl, přičemž srdcem středomořské stravy jsou převážně potraviny rostlinného původu: obiloviny, pestrý výběr čerstvé i zpracované zeleniny, ovoce, ořechů, luštěnin, rostlinných olejů a umírněná konzumace vína. Nelze konkrétně říct, které z potravinových skupin jsou zodpovědné za pozitivní efekt na zdraví, protože se vždy jedná o komplexní účinek všech obsažených složek. Přesto můžeme definovat několik základních principů, které jsou pro SZS typické.

Skladba tuků

Ve středomořské kuchyni se ve zvýšené míře používá olivový olej, který se vyznačuje vysokým podílem mononenasycených mastných kyselin (MUFA; Mono Unsaturated Fatty Acids) a je používán téměř výhradně namísto másla, margarínu a dalších tuků.

Studie ukazují, že navýšení příjmu olivového oleje o 25 g denně může snížit relativní riziko mrtvice o 24 %. Navýšení

Obr. 1: Oblast Středomoří





příjmu olivového oleje o 10 g denně snižuje relativní riziko vzniku onemocnění diabetes mellitus 2. typu o 9 %.

Zdrojů nasycených mastných kyselin (SFA; Saturated Fatty Acids) je přijímáno na rozdíl od tzv. „západní stravy“ relativně málo, jelikož preferovány jsou nízkotučné mléčné výrobky a libové maso. Konzumace sekundárně zpracovaného masa, jako jsou paštiky a salámy, je tradičně nízká.

Vedle mastných kyselin se v olivovém oleji nachází antioxidačně působící vitamin E, skvalen a polyfenoly. Složení i chuť olivového oleje se geograficky liší podle klimatických podmínek. Většina tradičně konzumovaných olejů je minimálně zpracovávána, což zaručuje vyšší podíl polyfenolů.

Vysoký příjem čerstvého ovoce a zeleniny

Ovoce a především pak zelenina jsou v SZS součástí každého pokrmu. Převažuje zelenina a ovoce v čerstvé podobě, pokud je tepelně upravená, jedná se o šetrné způsoby, jako je blanšírování nebo restování. K dochucení zeleniny se hojně používají čerstvé byliny a koření, zálivky bývají velmi jednoduché, skládající se z oleje a octa nebo citrónové šťávy.

Zelenina a ovoce jsou bohatým zdrojem vlákniny, antioxidačně působících látek a mnoha fotochemikálií, například flavonoidy, fenoly, isothiokyanáty, proteázy, rostlinné steroly a sirné sloučeniny. Zvláště je zmiňován příznivý efekt lykopenu, který se ve zvýšené míře nachází v tepelně upravených rajčatech.

Ukazuje se, že středomořský styl stravování souvisí s nižším stupněm zánětlivých biomarkerů a s ochrannou úlohou při kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhodách. Chronický zánět nízkého stupně je jedním z patogenetických mechanismů spojujících metabolické rizikové faktory se zvýšeným rizikem chronických degenerativních onemocnění.

Častá konzumace tučných ryb (zejména sardinek, tuňáka a lososa)

Mořské ryby a plody moře se vyznačují vysokým obsahem nenasyčených mastných kyselin řady n-3 (především EPA, kyselina eikosapentaenová a DHA, kyselina dokosahexaenová), plnohodnotných bílkovin a mnoha vitaminů (vitamin A, D, E, B-komplex) a minerálních látek (jód, selen).

EPA a DHA sehrávají významnou úlohu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, a to příznivým vlivem na hladinu krevních lipidů a dále svými antiarytmickými, antitrombotickými a protizánětlivými účinky.

Umírněná konzumace vína

Víno, zejména červené, je tradičně spojováno s některými oblastmi kolem Středozemního moře. Umírněná konzumace alkoholu je spojována s poklesem rizika KVO. Redukce rizika KVO o 20–30 % byla v porovnání s abstinenty prokázána u osob konzumujících pod 30 g etanolu za den.

Mírný příjem alkoholu může mít antiaterogenní účinky, jelikož příznivě ovlivňuje hladinu HDL-cholesterolu, snižuje srážlivost krve a oxidaci lipidů. Nebyl jednoznačně nalezen rozdíl mezi tím, zda je zdrojem alkoholu víno nebo jiný druh alkoholického nápoje, přestože víno je zároveň zdrojem fenolických složek a flavonoidů. Nezanedbatelný je při umírněné konzumaci alkoholu i pozitivní vliv na snížení hladiny stresu.

Na druhou stranu studie z poslední doby poukazují na skutečnost, že neexistuje žádná bezpečná denní dávka alkoholu a příjem etanolu by měl být co nejnížší. Když už, tak by měl být konzumován současně s jídlem a rozhodně by se nemělo jedit o každodenní příjem.

Zdravotní přínosy středomořské stravy

Středomořský způsob stravování je spojován zejména s nižším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a lepší kvalitou života. Studie však ukazují, že zdravotní efekt SZS je mnohem rozsáhlejší a může účinně sloužit i v prevenci dalších závažných civilizačních chorob, jako je obezita, diabetes nebo nádorová onemocnění. Mechanismy, kterými SZS působí na zdraví člověka, jsou multifaktoriální, přičemž příznivé účinky středomořské stravy lze přičíst zejména vysokému podílu vlákniny, mono- a polynenasycených mastných kyselin, antioxidantů a polyfenolů. Studie například naznačují, že zvýšená konzumace MUFA ve stravě je spojena s optimalizací glykemické kontroly a citlivosti na inzulín, na rozdíl od potravin s nasycenými mastnými kyselinami, které mohou negativně ovlivnit tyto proměnné. Jiné studie potvrdily pozitivní vztah mezi spotřebou MUFA a metabolickou kontrolou ve srovnání s dietami s vysokým obsahem sacharidů a SFA.

V posledních letech je také intenzivně zkoumán vliv SZS na střevní mikrobiom. Bylo prokázáno, že dodržování SZS diety podporuje růst prospěšných bakterií ve střevech a má také pozitivní vliv na jejich diverzitu. Samotný mikrobiom produkuje řadu látek, které dále ovlivňují zdraví hostitele. Jedná se například o mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA; Short Chain Fatty Acids) a látky hormonální povahy. V mnoha ohledech se SCFA také chovají jako hormony a mohou tak ovlivňovat celou řadu funkcí. Například jsou schopny modulovat sekreci serotoninu a uvolňování peptidu YY nebo mohou regulovat rozvoj imunitních buněk a potlačovat tak zánět. Středomořská strava je ve srovnání se západní stravou bohatá na vlákninu, čímž podporuje prospěšnou modulaci/udržování střevní mikrobioty se sníženou populací *Firmicutes*, zatímco zvyšuje počet *Bacteroidetes*. Tím poskytuje vysoké hladiny SCFA včetně butyrátu ve střevě. Vedle vlákniny se pozitivně uplatňuje také vysoký příjem minimálně zpracovaných potravin rostlinného původu.

Tab. 1: Zdravotní účinky středomořské stravy

zdravotní účinky středomořského způsobu stravování	
diabetes	neurologická onemocnění
zlepšení inzulínové rezistence redukce hyperinzulinemie optimalizace glykemie vzestup hladin inkretinů (GLP-1)	snížení rizika ischemické mozkové příhody snížení rizika hemoragické mozkové příhody nižší incidence kognitivních potíží prevence Parkinsonovy choroby prevence Alzheimerovy choroby
kardiovaskulární onemocnění	dyslipidemie
pokles krevního tlaku snížení rizika srdečního selhání snížená tvorba pěnových buněk v procesu aterosklerózy zlepšení elasticity cév	pokles plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu pokles hladin triacylglycerolů vzestup hladin HDL-cholesterolu vzestup hladin adiponektinu redukce plazmatických ceramidů
nádorová onemocnění snížení rizika mortality na kolorektální karcinom, karcinom prsu, žaludku, jater, hlavy, hrtanu a prostaty	redukce hmotnosti

Model středomořské potravinové pyramidy (SPP)

Model SPP se v mnohém odlišuje od běžného ztvárnění nutričních doporučení pomocí potravinových pyramid. Je kladen velký důraz na kulturní odkaz a prvky životního stylu, jako je pohostinnost a kultura stolování, odpočinek a pravidelná fyzická aktivita. Zdůrazňován je význam sezónního a pestrého výběru potravin a preference tradičních, místních potravin a biopotravin. Opomíjen není ani správný způsob přípravy pokrmů, díky kterému lze zvýšit nutriční hodnotu stravy.

Základnu pyramidy představují potraviny, které by měly být součástí každého hlavního jídla (tj. snídaně, oběd a večeře). Jedná se o potraviny rostlinného původu, konkrétně obiloviny (přednostně celozrnné), zeleninu, ovoce a olivový olej. Druhé patro pyramidy obsahuje potraviny, které by měly být v naší stravě zastoupeny denně. Jedná se o mléčné výrobky (přednostně nízkotučné), olivy, ořechy a semena.

Obr. 2: Model středomořské potravinové pyramidy⁴



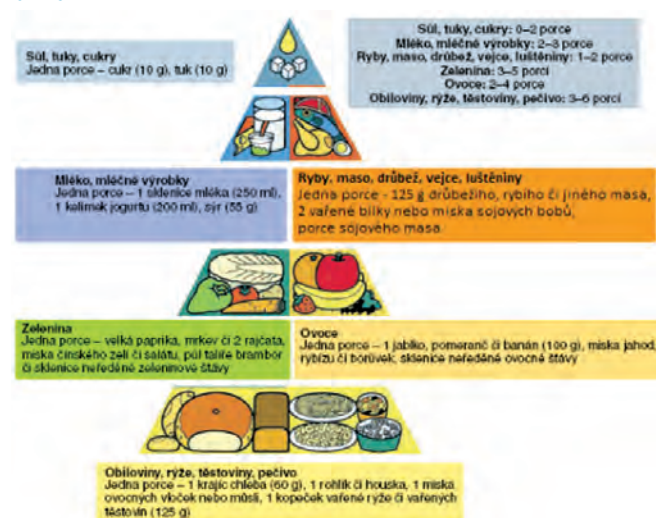
Model středomořské stravy apeluje na nutnost snížení spotřeby soli ve stravě a jako alternativu doporučuje používání bylinek, koření, cibule a česneku pro vytvoření různorodých a bohatých chutí. Vrchol pyramidy náleží potravinám, které by měly být do jídelníčku zařazovány jen několikrát týdně. Například červené maso by mělo být konzumováno pouze 2× týdně, sekundárně zpracované maso jen 1× týdně, brambory 3× týdně. Oproti tomu je doporučováno preferovat drůbeží maso, ryby, vejce a luštěniny.

Pyramida středomořské stravy zahrnuje také pitný režim a umísťuje vodu a bylinné čaje na zvláštní samostatné patro. Doporučuje denní příjem 1,5–2 litrů vody, které jsou odhádovány asi na 6–8 sklenic. Součástí středomořské stravy je také víno, zejména červené, které zpravidla doprovází hlavní jídla.

Potravinová pyramida pro Českou republiku

Oficiální potravinovou pyramidou pro českou populaci je pyramida vytvořená Ministerstvem zdravotnictví v roce 2005. Její výhodou je, že upřesňuje, kolik porcí za den bychom měli z jednotlivých pater sníst a zároveň uvádí, co je považováno za porci. Doporučený počet porcí je možné individuálně nastavit podle výše fyzické aktivity.

Obr. 3: Model potravinové pyramidy pro Českou republiku¹⁴



Potraviny, které tvoří základnu pyramidy, mají být v jídelníčku zastoupeny nejvíce, směrem nahoru by jejich podíl ve stravě měl být nižší. Tento model potravinové pyramidy nezohledňuje pitný režim a chybí přesnější začlenění ořechů a semen.

Z uvedené tabulky je patrné, že zásadní rozdíl mezi naší a středomořskou potravinovou pyramidou spočívá v příjmu ovoce, zeleniny, ořechů, semen a rostlinných olejů. Středomořský model také doporučuje častější konzumaci luštěnin. Lze tedy předpokládat, že lidé žijící ve středomořských oblastech budou mít ve stravě především vyšší podíl vlákniny, mono- a polynenasycených mastných kyselin a nižší zastoupení nasycených tuků.

Zkusila jsem tedy vytvořit a následně vyhodnotit v počítačovém programu Nutridata vzorový denní jídelníček sestavený podle pravidel středomořské potravinové pyramidy a srovnat jej s jídelníčkem sestaveným na základě doporučení pro českou populaci. Počty porcí odpovídají potřebám ženy středního věku s nižší fyzickou aktivitou.

Tab. 2: Srovnání počtu porcí z jednotlivých skupin potravin podle středomořské a české potravinové pyramidy

	ČR počty porcí	Středomoří počty porcí
obiloviny	3–6 (přednostně celozrnné)	3–6 porcí (90–180 g) (1–2 porce ke každému hlavnímu jídlu) max. 3× týdně brambory
ovoce	2–4	3–6 (300–600 g) (1–2 porce ke každému hlavnímu jídlu)
zelenina	3–5 (započítány jsou i brambory)	≥6 porcí (nejméně 550–600 g) (≥2 porce ke každému hlavnímu jídlu)
oliv, ořechy, semena	bez specifikace	1–2 1 porce = 15 g
mléčné výrobky	2–3	2–3 porce (500–800 g) (přednostně nízkotučné) 1 porce mléko/jogurt = 50 g 1 porce
maso, ryby, drůbež, vejce, luštěniny	1–2 porce luštěniny: alespoň 1× týdně ryby: alespoň 2× týdně	maso bílé: 2× týdně ryby: ≥2× týdně (1 porce = 100 g) maso červené: ≤2× týdně masné výrobky: ≤2× týdně vejce: 2–4× týdně luštěniny: ≥2× týdně (1 porce = 50 g)
sladkosti, sůl, tuky	0–2 porce	sladkosti: ≤2× týdně 1 porce = 25 g
byliny, koření, česnek, cibule	bez specifikace	denně
olivový olej	bez specifikace	1–2 porce ke každému hlavnímu jídlu (1 porce = 10 g)

Tab. 3: Ukázkový jídelníček sestavený podle SPP a podle české potravinové pyramidy

	jídelníček sestavený podle SPP	jídelníček podle české potravinové pyramidy
snídaně	70 g celozrnný chléb, 50 g humus, 10 g olivový olej, 200 g míchaný salát s mrkví, celerovou natí a mátou	70 g chléb s máslem (10 g), 35 g sýr eidam, 200 ml pomerančový džus
přesnídávka	15 g ořechy, 100 g ovoce	100 g míchaný zeleninový salát
oběd	lilky plněné paprikami, rajčaty a cibulí, sýr feta, pita chléb, pomerančový džus	vepřové na houbách, 150 g rýže jasmínová, 150 g mrkvový salát
svačina	500 ml nízkotučný zakysaný mléčný výrobek	250 ml nízkotučný mléčný výrobek, banán
večeře	salát z červené řepy a zelených listů s cibulí, česnekem a olivovým olejem, filé z pražmy, pečivo na grilu s olivovým olejem a oreganem, směs ovoce (hrozny, jahody...), 200 ml víno	šunkofleky, okurkový salát, pivo

Tab. 4: Nutriční zhodnocení ukázkového jídelníčku sestaveného podle SPP a podle české potravinové pyramidy

	jídelníček sestavený podle SPP	jídelníček podle české potravinové pyramidy
energie (kJ)	7 850	7 960
bílkoviny (g)	70	80
tuky (g)	80	83
MUFA (g)	30	22
PUFA (g)	12	9
SFA (g)	17,5	28
cholesterol (mg)	145	430
sacharidy (g)	190	170
cukry (g)	95	66
vláknina (g)	36,6	14
fytoosteroly (mg)	140	0,4
sodík (mg)	3 440	2 500
vápník (mg)	1 240	873

Z tabulky je patrné, že zásadní rozdíly spočívají ve skladbě tuků, příjmu vlákniny a fytoosterolů. Středomořský způsob stravování se při srovnatelném celkovém příjmu tuků vyznačuje oproti českému jídelníčku vyšším zastoupením mono- a poly-nenasycených mastných kyselin a významně nižším podílem nasycených mastných kyselin.

Rozdíly v příjmu živin mohou být samozřejmě dány výběrem potravin a také zjednodušeným srovnáním, nicméně jistý trend je patrný. Zajímavostí je vyšší zastoupení cukrů ve středomořském jídelníčku, což je dáno především vyšším zastoupením ovoce a zeleniny. I navzdory tomu je však příjem cukrů ještě v normě.

Vyhledky do budoucnosti

Přestože popularita středomořské stravy stále stoupá, její vlastní dodržování není slavné. Příčin je řada – svou úlohu hraje především současný životní styl, pro který je charakteristický úbytek pohybových aktivit, vzestup oblíbenosti rychlého občerstvení, značná zaměstnanost žen a samozřejmě také globalizace potravin, ekonomické a sociologické kulturní faktory. To vše ve výsledku představuje vážnou hrozbu pro uchování a přenos dědictví středomořské stravy pro současné a budoucí generace.

Jak si sestavit jídelníček podobný středomořské stravě v našich podmínkách?

Překážkou v dodržování SZS nejen v našich podmínkách bývá časová náročnost přípravy pokrmů a cena. Vlastní pokrmy nebývají kulinářsky příliš složité, ale příprava zeleniny na jejich přípravu ano. K tomu se samozřejmě připojuje i cena, především za ryby, mořské plody, kvalitní olivový olej a zeleninu.

Jak s tím naložit? Především je důležité ctít zásadu preference tuzemských potravin. V kontextu toho zjistíme, že ani v zimě nemusí být zelenina drahá, je ale potřeba využívat toho, co nám naše zemědělská produkce nabízí. Namísto čerstvých rajčat lze použít konzervované varianty, drahé papriky nahradit zelím, hlávkovou nebo růžičkovou kapustou, s klidným svědomím používat i mraženou zeleninu. Vysokou nutriční hodnotu srovnatelnou s čerstvou zeleninou má mléčně kvašená zelenina, na jejíž přípravu můžeme použít zmíněné červené nebo/i bílé zelí, kořenovou zeleninu, řepu.

Olivový olej můžeme ponechat do studené kuchyně a na tepelnou úpravu používat řepkový olej, který se také vyznačuje vysokým obsahem MUFA. Ryby nemusí být jen čerstvé, dobrou službu udělají i sardinky nebo zavináče. Ti, kteří ryby z nejrůznějších důvodů nejlépe vůbec, mohou alespoň částečně nahradit příjmem vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 vlašskými ořechy. Kde je to jen trochu možné, přidávejte zelené natě a koření bez soli.

Pokud máte v plánu se stravovat podle zásad SZS, začněte navýšením příjmu zeleniny, luštěnin a nahrazením živočišných tuků a tuků z tropických palem olivovým a řepkovým olejem. Pokud vám chybí inspirace, na internetu se dá objevit velké množství různých receptů, které splňují všechny požadavky SZS.

Na závěr přikládám nesmírně jednoduchý, ale výborný tip na salát z květáku. Recept je převzat z knihy **Řecká kuchyně** od Marthy Elefteriadu (Euromedia Group, 2021): Květák zbavíme listů, omyjeme ho, rozčtvrtíme a vložíme do vroucí osolené vody. Vaříme pod pokličkou. Když je květák hotový, necháme jej okapat, rozložíme na talíř a polijeme marinádou ladolemono z olivového oleje a octa.

Seznam zkratk

SZS – Středomořský způsob stravování

MUFA – Mono Unsaturated Fatty Acids; mononenasycené mastné kyseliny

SFA – Saturated Fatty Acids; nasycené mastné kyseliny

EPA – kyselina eikosapentaenová

DHA – kyselina dokosaheptaenová

SCFA – Short Chain Fatty Acids; mastné kyseliny s krátkým řetězcem

GLP-1 – glukagonu podobný peptid

SPP – středomořská potravinová pyramida

Literatura

1. Tuttolomondo, A., Simonnetta, I., Diadone, M. et al. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 20, 19: 4716, 2019.
2. Nagpal, R., Shively, A. C., Register, C. T. et al. Gut microbiome-mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Res* 8: 699, 2019.
3. D'Innocenzo, S., Biagi, C., Lanari, M. Obesity and the mediterranean diet: A review of evidence of the role and sustainability of the mediterranean diet. *Nutrients* 11, 6: 1306, 2019.
4. Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D. et al. Mediterranean diet pyramid today: Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 14, 12: 2274–2284, 2011.

5. Velázquez-López, L., Santiago-Díaz, G., Nava-Hernández, J. et al. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 5, 14: 175, 2014.
6. Jourová, L. Úloha lidského mikrobiomu při metabolismu cizorodých látek. *Disertační práce*, 2017. (online: <https://theses.cz/id/sui0cm/21555254>).
7. Škrletová, Š. Vliv rybího masa ve výživě člověka a prevenci kardiovaskulárních onemocnění. *Bakalářská práce*, 2018. (online: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/100706>)
8. Piskáčková, Z. Středomořská strava. *Bakalářská práce*, 2005. (online: <https://is.muni.cz/th/zq8mh/bakal130505.pdf>)
9. Ryšávková, P. Mikrobiom a vybraná onemocnění. *Prakt Lékárn* 15, 2: 91–94, 2019.
10. Dernini, S., Berry, E. M. Mediterranean diet: From a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr* 2, 15: 2015.
11. Martini, D. Health benefits of mediterranean diet. *Nutrients* 11, 8: 1802, 2019.
12. D'Alessandro, A., Lampignano, L., De Pergola, G. Mediterranean diet pyramid: A proposal for Italian People. A systematic review of prospective studies to derive serving size. *Nutrients* 11, 6: 1296, 2019.
13. Mentella, Ch. M., Scaldaferrri, F., Ricci, C. et al. Cancer and mediterranean diet: A review. *Nutrients* 11, 9: 2059, 2019.
14. Potravinová pyramida. *FOODNET*. (online: <http://zdravi.foodnet.cz/cze/pages/potravinova-pyramida.html>)

PHDR. KAROLÍNA HLAVATÁ, PH.D.

OB klinika

Pod Krejčárkem 975

130 00 Praha 3

e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CYCLO 3 FORT

Složení: 1 tvrdá tobolka obsahuje Rusci extractum siccum 150,0 mg (obs. heterosida sterolice), Hesperidini methylchalconum 150,0 mg, Acidum ascorbicum 100,0 mg. Pomocné látky: oranžová žluť. **Léková forma:** Tvrdá želatinová tobolka s neprůhlednou spodní částí žlutou, neprůhlednou vrchní částí oranžovou. **Indikace:** Léčba symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestézie DK, křeče v lýtku). Symptomatická léčba hemoroidů. Přípravek je určen k léčbě dospělých osob. **Dávkování a způsob podání:** Při cévní a lymfatické nedostatečnosti: 2–3 tobolky denně (tj. 2–3×1 tobolka denně). V proktologii: 4–6 tobolek denně (tj. 2×2–3 tobolky denně), udržovací léčba je 2 tobolky denně (2×1 tobolka denně). Tobolky se polykají celé a mají se řádně zapít vodou. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pokud se vyskytne průjem, léčba musí být přerušena. Hemoroidální ataka: Léčba musí trvat jen krátce. Podávání přípravku není náhrada specifické léčby jiné proktologické nemoci. Pokud se symptomy rychle nevytláčejí, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba musí být přehodnocena. Poruchy ukládání železa (talasémie, hemochromatóza, sideroblastická anémie) vzhledem k přítomnosti kyseliny askorbové ve složení léčivého přípravku. V rámci dietních opatření se doporučuje omezit maximální denní přísun kyseliny askorbové na 500 mg. Tento léčivý přípravek obsahuje také azobarvivo [oranžovou žluť FCF (E110)] a může způsobit alergické reakce. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebo jídlem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Existuje omezené množství údajů z užívání přípravku CYCLO 3 FORT u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se používání přípravku CYCLO 3 FORT během těhotenství. Kojení: Není známo, zda metabolity přípravku CYCLO 3 FORT jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojenice nelze vyloučit. Je nezbytné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem CYCLO 3 FORT po zvážení přínosů kojení pro dítě a přínosů léčby pro ženu. Fertilita: Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji průjem a bolest břicha. Závažný průjem spojený se ztrátou váhy a s poruchou iontové rovnováhy velmi rychle ustupuje po vysazení léčby. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Blist Al/PVC/Aclar, krabička. Velikost balení: 30 tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pierre Fabre Medicament, 45 Place Abel Gance, Boulogne, Francie. **Registrační číslo:** 85/106/96-C. **Způsob výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným zněním SPC. **Datum první registrace / prodloužení registrace:** 14. 2. 1996 / 21. 11. 2007. **Datum revize textu:** 1. 12. 2016. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: *Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky:* <http://sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Určené pouze do rukou lékaře.

Lokální zastoupení: PIERRE FABRE MEDICAMENT s.r.o., Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, e-mail: info.cz@pierre-fabre.com, SERVIS (24H/7D) +420 286 004 111.

Rok 2021 s eKazuistikami

Rok 2021 je prvním rokem v životě elektronické verze časopisu Kazuistiky v angiologii. Požádala jsem vedoucí projektu, Kláru Novákovou, aby nám prozradila něco ze života nového člena ediční rodiny Nakladatelství GEUM.

Rok 2021 je prvním rokem v životě elektronické verze časopisu Kazuistiky v angiologii. Požádala jsem vedoucí projektu, Kláru Novákovou, aby nám prozradila něco ze života nového člena ediční rodiny Nakladatelství GEUM.

V současnosti nelehká situace kolem covidových opatření přímo nahrává online platformám a zažíváme jejich obrovský boom. Jak bys zhodnotila první rok života eKazuistik a co všechno jste stihli čtenářům (návštěvníkům) stránek nabídnout?

První rok života je i u lidí velmi intenzivní, a nejinak to bylo i v případě našeho nového projektu. Stál před námi v redakci velký úkol připravit pro naše čtenáře nikoliv pouhou kopii časopisu převedenou do PDF, ale plnohodnotnou elektronickou platformu. eKazuistiky tak díky své formě mohou nabídnout vyšší aktuálnost, spoustu obsahu navíc, který v tištěné verzi nenajdete, a také připravit další servis – třeba zpracování vybraných témat s využitím jak aktuálních, tak archivních článků, nebo upozorňovat na novinky (akce, nové aktuality atd.) pomocí pravidelného newsletteru.

Věřím, že rok zkušeností a ladění přinesl své ovoce a v současné době jsem skutečně pyšná na výsledek který nabízíme našim čtenářům. Samozřejmě pořád je před námi spousta práce, zdaleka jsme nevyčerpali celý potenciál, který elektronická forma nabízí.

V září začala kongresová sezóna a je doslova nabitá spoustou zajímavých odborných akcí. Řady z nich jsme se zúčastnili, abychom se osobně setkali s našimi čtenáři a informovali je o existenci eKazuistik. Ty osobně jsi nevynechala téměř žádnou akci, které jsme se s eKazuistikami zúčastnili, mluvila jsi s čtenáři a zvala je na naše stránky. Můžeš popsat nejčastější reakce a dotazy? Trefili jsme se do potřeb lékařů? Zazněly nějaké zajímavé podněty?

Kongresová sezóna byla krátká, ale nabitá. Navíc, zdá se, předčasně skončila. Ano skutečně jsem mluvila s desítkami lékařů a musím říct, že reakce lékařů byly bez výjimky kladné. Oceňuji pozitivitu a otevřenost, se kterou jsem se setkala při představování eKazuistik a do redakce jsem díky tomu mohla přinést řadu podnětů. Ve valné většině lékaři přijímají možnost elektronické podoby časopisu jako přínos. Angiologové se asi své tištěné verze nevzdají, ale daří se nám vysvětlovat, že eKazuistiky přinášejí hodně navíc a že má cenu na jejich stránky zabrousit, i když odebírají tištěnou verzi. Pro řadu odborností, kde jsou naše obory třeba jen dílčí částí jejich pracovní náplně – třeba u internistů, pediatrů, geriatrů či praktických lékařů ad. jsou eKazuistiky jejich hlavní sledovanou podobou našeho časopisu.



**KAZUISTIKY**
v angiologii

Odborné akceWebinářeAktualityArchiv číselO nás

Chci dostávat novinky



V novém čísle najdete
Novinky v hypolipidemické léčbě
O terapii dyslipoproteinémie pomocí inhibitorů PCSK9 (a nejen o nich)
Přínosy a rizika konzumace rostlinné stravy
Karolina Hlavatá
Pneumonie při infekci covid-19 a přebuděná pneumotoxická léčba
Ivan Tudík, Hana Branná, Šárka Chýlková, Renata Konstankiewiczová

Zobrazit celé číslo

Téma pro Vás


Připravujeme pro Vás nové téma

Aktuality
O venofarmacích netradičně
Příznaky a znaky chronického žilního onemocnění a možnosti venofarmak v terapii [Více](#)
Ateroskleróza a doba covidová
Zpráva z 35. konference o hyperlipoproteinemických (šobrova dne) [Více](#)
Žilní otoky v kardiologii
David Ambrož 2. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha Zajímavý přehled problematiky [Více](#)



Zdroj obrázku: Nakladatelství GEUM s.r.o.

Zdá se, že s podzimem opět přichází čas zakázů a budeme trávit více času doma, v práci, v „onlinu“. Můžeš poodhalit plány redakce eKazuistik na nejbližší měsíce? Co chystáte nového?

Ano, zdá se, že bude stále méně odborných akcí pořádaných prezenčně. V této situaci ale můžeme naplno využít výhodu online platformy. Již jsme si vyzkoušeli a nabízeli čtenářům různé možnosti spolupráce s organizátory konferencí. Do modulu vytvořeného speciálně pro konkrétní akci jsme nabízeli praktické informace týkající se účasti – ať již se konala virtuálně nebo prezenčně (jako třeba odkaz na registraci nebo program), ale byli jsme také schopni sem umístit sborník abstrakt ke shlédnutí či stažení, informace a reportáže přímo z konference či případné změny. Takovou formou jsme prezentovali například Česko-slovenské angiologické sympozium v Lednici nebo virtuální výroční kongres České angiologické společnosti. V tomto trendu hodláme pokračovat a dále se zdokonalovat. Přinášíme odkazy na záznamy odborných akcí a webinářů. Pravidelně ověřujeme a udržujeme aktuální informace o konaných akcích v oboru.

Dále připravujeme větší bloky na zajímavá témata, které budou pouze v elektronické verzi. Samozřejmě dále budeme přinášet stručnější zprávy v sekci Aktuality a aktivně informovat naše čtenáře o dění v oboru a novinkách v časopise formou newsletterů.

Domnívám se, že výhodou pro lékaře může být i možnost, snadno se podívat do dalších časopisů z „rodiny Kazuistik“ (Kazuistiky v diabetologii a Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL).

Čtenářům nabídneme také exkluzivní možnost přečíst si některé články v předstihu, než se dostanou do tištěné verze.

za rozhovor poděkovala Klára Víznerová

Johann Jakob Wepfer

23. 12. 1620 – 28. 1. 1695

Kapitoly z historie

Švýcarský lékař Johann Jakob Wepfer je do historie světové medicíny zapsán jako první muž, který prověřoval klinické nálezy pitvou a popsal mozkovou apoplexii.

Narodil se v Schaffhausenu v rodině obchodníka, radního a soudce. Středoškolské vzdělání získal v rodném městě, kde byl jeho učitelem mj. **Johann Fabricius Falcký**, který jej učil přírodopis a probudil v něm zájem o pozorování živých organismů. Poté studoval medicínu od svých 17 let na univerzitách v Basileji, Štrasburku a v italské Padově. Určitou dobu strávil také studijním pobytem v Itálii – v roce 1645 v Benátkách a o rok později v Římě. Doktorát získal v roce 1647 v Basileji. Poté působil od roku 1648 jako městský lékař v rodném městě, odkud však jeho praxe zasahovala až do jižního Německa.

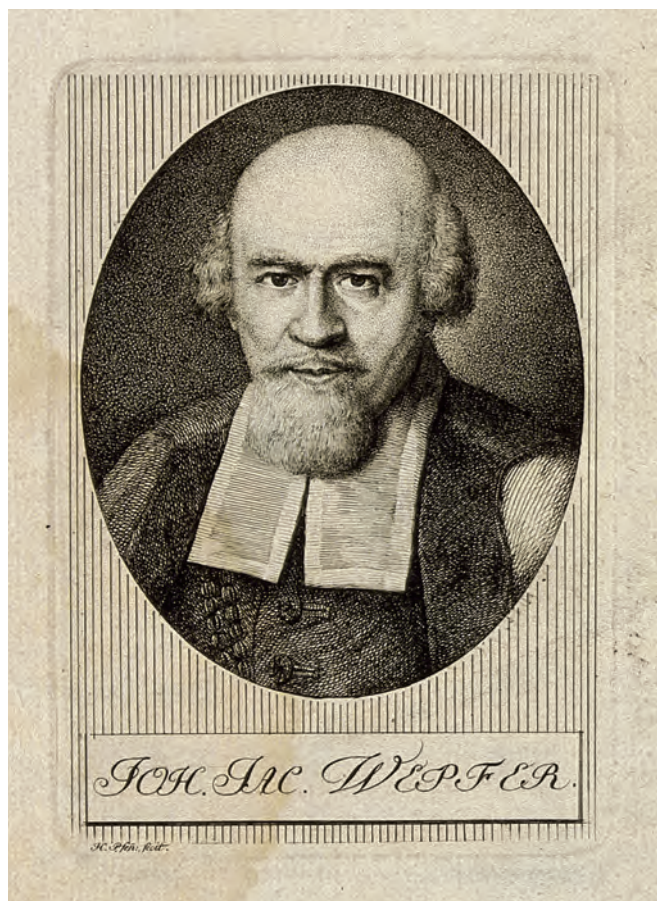
Byl také lékařem kláštera v Rheinau. Následně byl osobním lékařem a konzultantem některých německých knížat (mj. vévody würtemberského a markraběte **Friedricha Bádenského**, kurfiřta **Karla Falckého** aj.) a nakonec hlavním lékařem armády římskoněmeckého císaře **Leopolda I.** (1640–1705). Zemřel ve svém rodném městě Schaffhausenu v roce 1695 ve věku 75 let.

Známý slovenský historik **doc. MUDr. Ján Junas, CSc.** ve své publikaci *Průkopníci medicíny* připomíná, že Wepfer vycházel ze zásady medicínského poznávání cestou pozorování a ověřování zkušeností i pomocí pitev. Zvláště zkoumal mozek, jeho složení a cévní mozkový systém z anatomicko-fyziologického i klinického hlediska.

V roce 1658 vydal dílo nazvané *Anatomické pozorování mrtvol lidí, postižených mrtvicí, se zkoumáním postiženého místa*, ve kterém poprvé popsal apoplexii mozku a za její příčinu označil místní poškození mozkových cév.

Jak uvádí **Heinz Schott** ve své obsáhlé *Kronika medicíny*, Wepfer studoval tuto nemoc na základě učení slavného anglického lékaře, anatoma a fyziologa **Williamu Harveye** (1578–1657) o krevním oběhu, které aplikoval na mozek. Při pitvách mozku nenašel Wepfer žádné ucpání mozkových komor hlenem (phlegma), kterým vysvětlovalo tradiční učení podle starověkého římského lékaře řeckého původu **Galéna** (129–200) příčinu mozkové mrtvice. Místo slizu našel krvácení do mozku. Wepfer jako první vstříkával barvivo pomocí injekční stříkačky do krčních cév.

Při apoplexii je krevní oběh v mozku přerušen nebo omezen. K tomu dojde ucpáním mozkových cév, krvácením do mozku, zanesením krevní sraženiny ze srdce do mozkových cév a prosáknutím krevního séra s následným tlakovým poškozením mozku (mozkový edém). Vytékání „spiritus animales“ (tj. nervová činnost) se tím přeruší a životní funkce („actiones animales“) jsou ochromeny. Tak Wepfer jako první poukázal na to, že příznaky mozkové mrtvice mají původ v nedokrvení (ischemii) mozku.



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

Významné jsou také Wepferovy pokusy s působením různých jedovatých rostlin na zvířata (včetně vivisekce) a na jejich srdce a krevní oběh, čímž se stal průkopníkem toxikologie. Experimentoval se silnými dávidly. Z této oblasti napsal v roce 1679 spis *Působení bolehlavu*. Systematicky studoval jedy; zabýval se například také působením arsenu či oměje. Rovněž studoval účinky rtuti a jako první upozorňoval na nebezpečí hrozící pracovníkům, kteří manipulovali s tímto nebezpečným kovem.

Vedle dalších spisů věnovaných převážně otázkám praktické medicíny a zaměřených více na choroby hlavy, napsal i spis o zvrápenatění aortálních chlopní. Zabýval se též chemickými pokusy (např. připravil uhličitán amonný destilací solí kyseliny vinné).

Wepfer je jedním z prvních průkopníků tendencí důsledného pozorování a ověřování poznatků v medicíně. Jeho pověst za ním přitahovala z celé Evropy mnoho žáků, mezi nejvýznamnější patřili například švýcarský anatom **Johann Conrad Brunner** (1653–1727) nebo švýcarský anatom **Johann Conrad Peyer** (1653–1712). Vedl také rozsáhlou korespondenci s předními vědci z germánsky mluvící oblasti.

Doktor Johann Jakob Wepfer byl rovněž členem známé vědecké akademie Leopoldina. Některé jeho práce publikovali až jeho dědicové po Wepferově smrti. V roce 2005 byla zřízena Wepferova cena, která je udělována za největší pokrok ve výzkumu mozkové mrtvice.

Mgr. Josef Švejnoha

Žilní trombóza u dětí a nové možnosti léčby

Tromboembolická nemoc je u dětí vzácná a do značné míry je omezena na dětské pacienty hospitalizované v kritickém stavu nebo s chronickými onemocněními (dětí s centrálním žilním katetrem, hospitalizované a v rekonvalescenci po velkém chirurgickém zákroku, se závažnými infekcemi, nefrotickým syndromem, systémovým autoimunitním onemocněním...). V rozvinutých zemích je roční incidence TEN u dětí 0,07–0,49 na 10 000 osob, tedy asi 20–100krát nižší než u dospělých. Růst incidence u dětí v posledních letech je dán především pokroky v medicíně, které umožňují delší přežití i léčbu pacientů dříve neléčitelných.¹

V terapii TEN u dětí máme k dispozici antikoagulaci, trombolýzu a chirurgické postupy. Většina dětí s TEN je léčena antikoagulační terapií. K ní lze využít nízkomolekulární hepariny (LMWH), nefrakcionovaný heparin, warfarin, fondaparinux a také přímá antikoagulantia dabigatran a rivaroxaban.^{2–5} Studie mapující účinnost a bezpečnost léčby přímými orálními antikoagulantii u dětí s diagnózou VTE aktuálně probíhají nebo byly uzavřeny v nedávné době. Zatím nejsou k dispozici výsledky studií s edoxabanem a apixabanem,^{8,9} recentně byly zveřejněny studie věnované účinnosti a bezpečnosti terapie DOAC u dětí s žilní trombózou DIVERSITY (dabigatran) a EINSTEIN JUNIOR (rivaroxaban).

Léčba akutní TEN u novorozenců by měla probíhat šest týdnů až tři měsíce, u ostatních dětí 3–6 měsíců.^{4–7}

Studie DIVERSITY

Cílem studie DIVERSITY bylo studovat vhodné dávkování dabigatranu u dětských pacientů s potvrzenou VTE a srovnat jeho bezpečnost a účinnost se standardní terapií. Standardní péče byla reprezentována nízkomolekulárními hepariny, nefrakcionovaným heparinem, antagonisty vitamínu K nebo fondaparinuxem.^{6,10}

Jednalo se o mezinárodní a multicentrickou (65 center ve 26 zemích), randomizovanou, kontrolovanou, otevřenou studii fáze IIb/3. Děti (ve věku do 18 let) s akutní žilní trombózou, kteří vyžadovali alespoň tříměsíční léčbu antikoagulantii, byli po úvodní parenterální léčbě (5–21 dní) randomizováni v poměru 1 : 2 k léčbě standardní terapií nebo dabigatranem. Dabigatran byl podáván v dávkovacím režimu vztaženém k věku a hmotnosti pacienta.^{6,10,12}

Studie byla koncipována jako non-inferioritní a primárním cílem byl podíl dětí, které dosáhnou kompletní regrese trombu, bez rekurence VTE a bez úmrtí v souvislosti s žilním tromboembolismem. Bezpečnostní cíle zahrnovaly především riziko krvácení a farmakokinetické a farmakodynamické vztahy.^{6,10,12}

Ve studii bylo zařazeno 267 dětí (90 na standardní terapii, 177 na dabigatranu). 35 dětí bylo ve věku do 2 let (z toho 14 mladších než šest měsíců), 64 ve věku 2–12 let a 168 ve věku 12–18 let. Medián délky standardní terapie byl 85 dnů, v případě dabigatranu 84,5 dne. Primárního složeného cíle dosáhl obdobný podíl pacientů v obou skupinách. Jednalo se o 38 pacientů z 90 (42 %) na standardní terapii a 81 pacientů ze 177 (46 %) na dabigatranu. Vážený rozdíl činil ve prospěch dabigatranu -0,04 (90% CI -0,14–0,0) a byla tak potvrzena non-inferiorita efektivity léčby ($p < 0,0001$).^{10,11}

Krvácení při léčbě bylo potvrzeno u 24 % dětských pacientů na standardní terapii a u 22 % pacientů na dabigatranu (HR 1,15, 95% CI 0,68–1,94, $p = 0,61$), incidence závažného krvácení byla srovnatelná v obou skupinách (2,2 % vs. 2,3 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 20 % pacientů na standardní léčbě a 12,5 % na dabigatranu. Nejčastěji se jednalo o vaskulární poruchy a intestinální potíže. K jedinému úmrtí ve studii došlo u pacienta na standardní terapii a výzkumníci jej nepovažovali za související se studijní léčbou.^{10,11}

Ve studii DIVERSITY byla popsána nižší míra rizika recidivy TEN, výraznější regrese trombu a srovnatelné riziko krvácení

Tab. 1: Výsledky studie DIVERSITY¹³

	2–18 let		6 měsíců – 2 roky		0–6 měsíců	
	dabigatran n=155/154	standardní terapie n=77	dabigatran n=11	standardní terapie n=10	dabigatran n=11	standardní terapie n=3
kombinovaný primární endpoint	68 (43,9 %)	31 (40,3 %)	6 (54,5 %)	6 (60 %)	7 (63,6 %)	1 (33,3 %)
kompletní regrese trombu	68 (43,9 %)	31 (40,3 %)	6 (54,5 %)	6 (60 %)	7 (63,6 %)	1 (33,3 %)
rekurence VTE	7 (4,5 %)	7 (9,1 %)	0	0	0	0
úmrtí na VTE	0	1 (1,3 %)	0	0	0	0
velká krvácení (MBE)	3 (1,9 %)	2 (2,6 %)	0	0	1 (9,1 %)	0
klinicky relevantní krvácení (CR non-major BE)	2 (1,3 %)	1 (1,3 %)	0	0	0	0
malá krvácení	28 (18,2 %)	21 (27,3 %)	2 (18,2 %)	0	3 (27,3 %)	0

při léčbě dabigatranem oproti standardní léčbě. Významnou výhodou je možnost perorálního podání. Autoři studie mohli konstatovat, že dabigatran naplnil cíle studie a je vhodnou alternativou ke standardní terapii jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti léčby VTE u dětí.^{6,9,10,11}

Dabigatran v sekundární prevenci u dětí s trombofilií

23,2 % dětí sledovaných ve studii DIVERSITY mělo trombofilii. I u této podskupiny pacientů bylo dosaženo non-inferiority výsledků dabigatranu vs. standardní antikoagulační terapie. Primárního cíle (regrese trombu, bez rekurence, bez úmrtí) dosáhlo více pacientů s trombofilií (35,9 %) na dabigatranu než na standardní terapii (21,7 %). V této skupině pacientů (s trombofilií) byla současně prokázána vyšší míra rekurence VTE než v celkové sledované populaci. Na studii DIVERSITY navázala otevřená studie sekundární prevence (NCT02197416), která zahrnuje děti s potvrzenou diagnózou VTE léčené standardní terapií alespoň tři měsíce nebo které absolvovaly léčbu v rámci studie DIVERSITY a měly přetrvávající rizikový faktor VTE. Status trombofilie byl potvrzen podle lokálních definic v denominaci příslušného centra.^{19,20,21}

Otevřená, jednoramenná prospektivní kohortní studie fáze III sledovala bezpečnost a účinnost užití dabigatranu v sekundární prevenci VTE u dětí s trombofilií a zahrnuje 203 sledovaných dětí ve věku od 3 měsíců do 18 let, které dostávaly dabigatran po dobu až 12 měsíců (nebo méně, pokud byl odstraněn vyvolávající rizikový faktor). Medián sledování činil 36,3 týdne.^{19,20}

Primární sledovaný cíl studie hodnotil rekurenci VTE, velké krvácení a mortalitu po 6 a 12 měsících studie. Celkem u 2 z 203 dětí (1 %) došlo k recidivě VTE a u 3 z 203 dětí (1,5 %) došlo k závažným krvácivým příhodám, přičemž 2 děti (1 %) udávaly klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody.^{19,20}

Výsledky ukázaly u dětí s trombofilií lepší regresi trombu u pacientů léčených dabigatranem a příznivý bezpečnostní profil dabigatranu pro sekundární prevenci VTE u těchto pacientů.^{19,20}

Studie EINSTEIN JUNIOR

Studie EINSTEIN-Jr byla mezinárodní a multicentrická (107 dětských nemocnic ve 28 zemích), randomizovaná, otevřená klinická studie, která si vzala za cíl srovnat efektivitu a bezpečnost podávání rivaroxabanu u dětí s žilní trombózou oproti standardní antikoagulační terapii.^{14,15}

Tab. 2: Studie EINSTEIN-Jr – lokalizace trombózy a provokující faktory¹⁴

lokalizace trombózy	rivaroxaban	standardní léčba
cerebral vein or sinus thrombosis	74 (22 %)	43 (26 %)
catheter-related venous thromboembolism	90 (27 %)	37 (22 %)
lower extremities	22/90 (24 %)	15/37 (41 %)
caval, renal, portal vein	2/90 (2 %)	1/37 (3 %)
right heart	7/90 (8 %)	4/37 (11 %)
upper extreities	27/90 (24 %)	8/37 (22 %)
jugular vein	32/90 (36 %)	9/37 (24 %)
non-catheter-related thromboembolism	171 (51 %)	85 (52 %)
lower extremities	90/171 (53 %)	38/85 (45 %)
caval, renal, portal vein	10/171 (6 %)	1/85 (1 %)
right heart	2/171 (1 %)	1/85 (1 %)
pulmonary	49/171 (29 %)	31/85 (36 %)
upper extreities	11/171 (6 %)	12/85 (14 %)
jugular vein	9/171 (5 %)	2/85 (2 %)
provokující faktor	rivaroxaban	standardní léčba
provokováno perzistujícím faktorem	19 %	15 %
provokováno dočasným faktorem	45 %	52 %
provokováno dočasným a perzistujícím faktorem	27 %	15 %
neprovokováno	9 %	15 %
neznámo	1 %	3%

Tab. 3: Výsledky studie EINSTEIN-Jr¹⁴

	rivaroxaban n=335	standardní léčba n=165
rekurence trombózy	4 (1 %)	5 (3 %)
cerebral vein and sinus thrombosis	0	1
catheter-related thromboembolism	0	0
non-catheter related thromboembolism	4	4
rekurence trombózy nebo zhoršení trombu	5 (1 %)	6 (4 %)
rekurence trombózy nebo velké krvácení	4 (1 %)	7 (4 %)
	rivaroxaban n=329	standardní léčba n=162
velké krvácení nebo klinicky relevantní (non-major) krvácení	10 (3 %)	3 (2 %)
velké krvácení	0	2 (1 %)
plicní	0	1
intrakraniální	0	1
klinicky relevantní (non-major) krvácení	10 (3 %)	1 (1 %)

Ve studii byly zařazeny děti ve věku 0–17 let s prokázanou žilní trombózou. Zařazeny nebyly děti s vysokým rizikem krvácení, poškozením jater spojeným s koagulopatií, se závažnou poruchou ledvin nebo životní predikcí kratší než tři měsíce. Po úvodní 5–9denní léčbě nefrakcionovaným heparinem, LMWH nebo fondaparinuxem byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě rivaroxabanem nebo standardní antikoagulační terapií. Rivaroxaban byl podáván v tabletách nebo suspenzi v dávce, která byla v závislosti na tělesné hmotnosti dítěte adekvátní dávce 20 mg u dospělého. Podáván byl jednou, dvakrát nebo třikrát denně – podle tělesné hmotnosti pacienta. Standardní léčba byla představována pokračováním léčby hepariny případně doplněné o převod na antagonisty vitamínu K.¹⁴

Primárním sledovaným cílem studie byla rekurence symptomatické VTE a bezpečnost léčby reprezentovaná především velkým nebo klinicky relevantním (non-major) krvácením. Za pomoci opakovaného zobrazovacího (ultrazvukového) vyšetření byla také posouzena regrese nebo částečná regrese trombu.¹⁴

Do studie bylo zařazeno 500 dětí. Medián doby sledování činil 91 dní (87–95) u dětí s tříměsíční léčbou a 31 dní (29–35) s jednoměsíční léčbou.¹⁴

Rekurence VTE byla zaznamenána u 4 z 335 dětí na rivaroxabanu (1 %) a u 5 ze 165 dětí na standardní terapii (3 %). HR dosáhl hodnoty 0,4 (95% CI 0,11–1,41), rozdíl v absolutním riziku činil 1,8 %. Opakované ultrazvukové vyšetření prokázalo lepší regresi trombu u pacientů léčených rivaroxabanem ($p=0,012$). Kompletní regrese trombu bylo dosaženo u 38 % dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 26 % ve skupině léčené standardní terapií (OR 1,7, 95% CI 1,11–2,58, $p=0,012$).¹⁴

Klinicky relevantní krvácení bylo zaznamenáno u 10/329 (tj. 3 %) pacientů na rivaroxabanu (žádné z nich však nebylo zařazeno mezi velká krvácení) a u 3/162 (tj. 2 %) na standardní

antikoagulační terapii (dvě z nich hodnocena jako velká) (HR 1,58, 95% CI 0,51–6,27). Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou.¹⁴

Autoři výsledky studie interpretovali tak, že léčba rivaroxabanem u dětí s akutní žilní trombózou vedla k podobnému snížení rizika recidivy i redukce trombu jako standardní antikoagulační terapie, a to bez zvýšení rizika krvácení. Současně hodnotili účinnost a bezpečnost podávání u dětí srovnatelnou s výsledky u dospělých pacientů.¹⁴

Žilní tromboembolická nemoc je u dětí vzácná, s incidencí 20–100krát nižší než u dospělých pacientů. Nicméně se týká téměř vždy dětí, které jsou hospitalizovány pro závažný stav, podstoupily velký chirurgický výkon nebo mají závažné chronické onemocnění. Standardní antikoagulační terapie, reprezentovaná hepariny a VKA, byla v posledních letech doplněna o možnost užití přímých orálních antikoagulancií. Dvě z nich, dabigatran a rivaroxaban, již byly schváleny v indikaci léčba akutní žilní trombózy u dětí. Tato indikace byla postulována také na základě výsledků randomizovaných klinických studií DIVERSITY a EINSTEIN-Jr, které prokázaly, že tato perorální léčba dosahuje stejné účinnosti a bezpečnosti jako dosavadní standardní antikoagulační terapie. Léčba akutní žilní trombózy u dětí tak dostala novou efektivní alternativu, která může současně zvýšit kvalitu života pacientů díky vstřícné cestě podávání. Ve prospěch DOAC hovoří i výraznější regrese trombu, zaznamenaná v obou klinických studiích. Dabigatran je možné u dětí využít i pro prevenci recidivujících VTE.

Literatura

1. Mahajerin, A. Croteau, S. E. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism. *Front Pediatr* 10, 5: 68, 2017.
2. Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P. et al. (eds.) *Farmakologie*. Praha: Grada, 2018.

3. Hirmerová, J., Karetová, D., Malý, M. et al. Akutní žilní trombóza. Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Aktualizace 2020. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. (online: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf) [cit. 25. 11. 2021]
4. Boženková, E., Souček, M. Rivaroxaban v léčbě a prevenci recidivy žilního tromboembolismu u dětí. *Vnitř Lék* 67, 3: 165–168, 2021.
5. Open label study comparing efficacy and safety of dabigatran etexilate to standard of care in paediatric patients with venous thromboembolism (VTE). NCT01895777. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895777>) [cit. 26. 11. 2021]
6. Raffini, J., Scott, J. P. Thrombotic disorders in children. In: Kliegman, R. M., Geme, J. S. (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed.). Philadelphia: Elsevier, 2019. (p. 2603–2607)
7. Hokusai study pediatric patients with confirmed venous thromboembolism (VTE). NCT02798471. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798471?term=VTE+Pediatrics+edoxaban&draw=2&rank=1>) [cit. 27. 11. 2021]
8. Apixaban for the acute treatment of venous thromboembolism in children. NCT02464969. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464969?term=apixaban+children+VTE&draw=2&rank=2>) [cit. 27. 11. 2021]
9. Halton, J., Brandão, L. R., Luciani, M. et al.; DIVERSITY Trial Investigators. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 8, 1: e22–e33, 2021.
10. Heaton, J., Brandão, L. R., Luciani, M. et al. Dabigatran etexilate in children with venous thromboembolism: results of the open-label, phase IIb/III, randomised Diversity clinical trial. *Blood* 136, Supl. 1: 24–25, 2020.
11. Pedroni, M. A. DIVERSITY trial and dabigatran etexilate. *ISTH 2019 Congress Daily News*. ISTH 2019 Congress. (online: <https://2019.isthcongress-daily.org/diversity-trial-and-dabigatran-etexilate/>) [cit. 27. 11. 2021]
12. Luciani, M., Albisetti, M., Biss, B. et al. Phase 3, single-arm, multicenter study of dabigatran etexilate for secondary prevention of venous thromboembolism in children: Rationale and design. *Res Pract Thromb Haemost* 2, 3: 580–590, 2018.
13. Heaton, J., Brandão, L., Luciani, M. et al.; behalf of the Study Investigators. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for treatment of venous thromboembolism in paediatric patients aged from birth to 2 years – results of the DIVERSITY trial. OC 12.1. ISTH Virtual Congress, 12.–14. 7. 2020. (online: <https://www.professionalabstracts.com/isth2020/iplanner/#/presentation/4941>) [cit. 27. 11. 2021]
14. Male, C., Lensing, A. W. A., Palumbo, J. S. et al.; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 7, 1: e18–e27, 2020.
15. EINSTEIN Junior: Oral rivaroxaban in children with venous thrombosis (EINSTEIN Jr). NCT02234843. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234843>) [cit. 27. 11. 2021]
16. Connor, P., van Kammen, M. S., Lensing, A. W. A. et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv* 4, 24: 6250–6258, 2020.
17. Thom, K., Lensing, A. W. A., Nurmeev, I. et al. Safety and efficacy of anti-coagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE). *Blood Adv* 4, 19: 4632–4639, 2020.
18. Monagle, P., Cuello, C. A., Augustine, C. et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2: 3292–3316, 2018.
19. Brandão, L., Tartakovsky, I., Albisetti, M. et al. Efficacy and safety of dabigatran in the treatment and secondary prophylaxis of children with venous thromboembolism and thrombophilia. *Blood* 136, S1: 35–36, 2020.
20. Brandão, L., Albisetti, M., Halton, J. et al., DIVERSITY Study Investigators. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood* 135, 7: 419–504, 2020.
21. Safety of dabigatran etexilate in blood clot prevention in children. NCT02197416. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02197416>)