GEUM

KAZUISTIKY v angiologii

2 | 2022
ROČNÍK 9



Desátkový sud

Editorial



Ve sklepeních mikulovského zámku mají osmý největší zachovaný sud v Evropě. Je obrovský, viděl jsem ho na vlastní oči. Vyrobil jej v roce 1643 bednář Kryštof Špechtl přímo ve sklepení zámku ze dřeva sibiřského dubu. Sloužil k ukládání desátku, který od svých poddaných v naturální formě – tedy v podobě vína – vybíral kníže z Ditrichštejna. Svírá jej 22 ocelových obručí (tedy sud, nikoliv pana knížete) a vejde se do něj úctyhodných 1 014 hektolitrů vína (dtto). Prý svému účelu sloužil celých 50 let.

Představuji si, jak se obří sud postupně plní obsahem soudků a putýnek donesených a dovážených poddanými nájemci vinic. Nejméně podařené víno nejrůznějších odrůd obětováno na daň (to nejlepší jistě zůstalo doma ve sklepě, ochota platit daně se s věky nemění) se mísí a mísí v divoké směsi. Vzniká jakýsi vinný dort pejska a kočičky. Nevěřím, že ze sudu bylo čepováno na knížecí stůl. Tato směs jistě protékala krkem otrlejších konzumentů.

Letos vyrazíme za Lednicí do Mikulova. Nebojte se, nepřihnul jsem si z knížecího. Jen si dovoluji tímto způsobem upozornit, že krásné jízdárny lednického zámku letos nebudou hostit Česko-slovenské angiologické dny a za novinkami z angiologie vyrazíme tentokrát do Mikulova. Jezdívám do Lednice rád – jak za skvělým odborným programem, tak pro potěšení z krásné krajiny lednicko-valtického areálu a dobrým místním vínem. Ale do Mikulova se moc těším také. Věřím, že bude mít co nabídnout jak z pohledu odborného, tak i společenského. Program bývá každoročně bohatý a různorodý, ale každý příspěvek se degustuje samostatně, ditrichštejnský desátkový efekt tak rozhodně nehrozí.

A pevně doufám, že i na víno dojde. Víno z dobrých zdrojů, jiskrné a svěží. Na shledanou v Mikulově. Kazuistiky v angiologii budou na místě, těším se, že se třeba potkáme.

S přáním krásných slunných dní

Karel Vízner

šéfredaktor

KAZUISTIKY v angiologii

časopis pro angiology, kardiology, interní a praktické lékaře

Ročník 9.
Číslo 2/2022

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
Hana Musilová
e-mail: musilova@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 Piťhová, Ph.D.
MUDr. Václav Procházka, Ph.D.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.
MUDr. Jan Stryja, Ph.D.
prim. MUDr. Jan Zeman

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

Foto na obálce:
Shutterstock

Editorial

Karel Vízner

Desátkový sud 1

Kazuistika / Case report

Miroslav Průcha, Alena Šnajdrová, Pavel Zdráhal

Izolovaná arteritida obou dolních končetin

Isolated arteritis of both lower limbs 9

Kazuistika / Case report

Petra Němčíková, Lucie Zavadilová

Což takhle dát si trochu adrenalinu?

How about a little bit of adrenaline? 12

Kazuistika / Case report

Luboš Kubíček, Martin Dvořák, Robert Staffa

Využití sulodexidu u pacientů s klaudikačními bolestmi a kritickou končetinu ohrožující ischemií

Sulodexide in patients with claudication pain and critical limb-threatening ischaemia 15

Kazuistika / Case report

Júlia Černohorská

Co by kdyby aneb proč je důležité chronické žilní onemocnění začít léčit včas

Why it is important to start treating chronic venous disease early 23

Anotace / Annotation

Ursula Wilkenshof:

Příručka echokardiografie 27

Zpráva / Report

Debora Karetová

Nový portál „CVD ONLINE“ se představuje – mezioborový průvodce léčbou chronického žilního onemocnění

Introduction of the new “CVD ONLINE” portal – an interdisciplinary guide to the treatment of chronic venous disease 28

47. angiologické dny s mezinárodní účastí

47th Czech Angiology Days 29

Zpráva / Report

Ohlédnutí za 47. Angiologickými dny s mezinárodní účastí

Looking back at the 47th Czech Angiology Days 30

Zpráva / Report

Intervenční a konzervativní léčba onemocnění povrchových žil

Ohlédnutí za letošní výroční konferencí ČAS

Interventional and conservative treatment of superficial vein diseases

Looking back at this year’s CAS annual conference 31

Zpráva / Report

Chronická žilní insuficience a diabetes mellitus

Chronic venous insufficiency and diabetes mellitus 35

Zpráva / Report

Ulcerace dolních končetin

Lower limb ulceration 38

Zpráva / Report

Dabigatran u dětských pacientů s VTE

Postřehy ze sympozia

Dabigatran in paediatric patients with VTE

Symposium observations 39

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Výživa při onemocnění jater

Nutrition in liver disease 42

Radoslav Džupin

Zkušenosti z angiologické ambulance

Nový lék Devenal

Experience from angiology outpatient clinic

New drug Devenal 45

Kapitoly z historie / Chapters form history

Josef Švejnoha

Philip Levine (10. 8. 1900 – 18. 10. 1987) 48

Izolovaná arteritida obou dolních končetin

Miroslav Průcha[1], Alena Šnajdrová[2], Pavel Zdráhal[3]

[1]Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
[2]Oddělení zobrazovacích metod, Nemocnice Na Homolce, Praha
[3]Oddělení cévní chirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

V kazuistice prezentujeme raritní případ vaskulitidy velkých cév obou končetin. Vaskulitidy velkých cév představují závažnou skupinu onemocnění, kdy v případě pozdní diagnostiky hrozí pacientovi závažné zdravotní následky. Typickým příkladem je Takayasu arteritida nebo obrovskobuněčná arteritida. Námi prezentovaný případ je raritní vzhledem k izolovanému oboustrannému postižení artérií obou dolních končetin. Stanovení diagnózy a následná terapie u této pacientky je příkladem správné interdisciplinární spolupráce se zásadním přínosem pro pacienta v jeho kvalitě života.

Klíčová slova

- vaskulitida
- dolní končetiny
- imunosuprese
- radiologická diagnostika
- intervence

Summary

Isolated arteritis of both lower limbs

The case report presents a rare case of large vessel vasculitis in both lower limbs. Large vessel vasculitis represents a serious group of diseases with a high risk of serious health consequences if diagnosed late. A typical example is Takayasu arteritis or giant cell arteritis. The presented case is rare due to the isolated bilateral involvement of the arteries of both lower limbs. Diagnosis and subsequent therapy in this patient is an example of proper interdisciplinary cooperation with a major benefit for the patient in his quality of life.

Keywords

- vasculitis
- lower limbs
- immunosuppression
- radiodiagnostics
- intervention

Úvod

Izolovaná arteritida na cévách dolních končetin je vzácné onemocnění. Postižení arterií dolních končetin se obvykle objevuje ve spojení s Takayasu arteritidou nebo velkobuněčnou Hortonovou arteritidou. Klinická symptomatologie přivádí pacienty na oddělení cévní chirurgie nebo oddělení kardiovaskulární. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit postižení při arteriosklerotickém onemocnění a výskyt arteritidy při systémovém autoimunitním onemocnění. Moderní zobrazovací metody poskytují dostatečnou možnost verifikace klinické symptomatologie. Léčba je spojením imunosupresivní terapie s eventuálním operačním řešením cévních chirurgů. V případě nemožnosti tohoto operačního řešení je další možností intervenční angioplastika. Spojení těchto přístupů zlepšuje výrazným způsobem efektivitu léčby a prognózu pacientů.

Kazuistika

Na oddělení cévní chirurgie byla odeslána 58letá pacientka s oboustrannými klaudikacemi dolních končetin. Z anamnézy: pollinosis, asthma bronchiale, stav po boreliové infekci, kompenzovaná hypertenze. Abusus: nekuřák. Subjektivně: asi měsíc bolesti obou dolních končetin, více levé, která ji bolí i v noci, pacientka svěšuje končetinu. Při chůzi oboustranné klaudikace po 50 m. Obtíže začaly před měsícem společně s nočním pocením, bolestmi kloubů a svalů.

Objektivní nález: výška: 152 cm, váha: 55 kg, TK oboustranně 140/85 mmHg, P 82. Na obou dolních končetinách pulzace na a. femoralis hmatné, dále do periferie nehmatné oboustranně, prsty chladné, růžové, bez defektů.

Laboratoř: FW 120/38, CRP 25 mg/l, Hb 115 g/l, MCHC 319 g/l, leukocyty 11,1 × 10^9/l, trombocyty 483 × 10^9/l, f V 152 %, f VII 133 %, f. VIII 289 %, Imunoelfo: polyklonální hypergamaglobulinemie, IgG 20,83 g/l, IgG1, IgG2, IgG4, IgA, IgM v mezích normy, zvýšené IgG3 – 1,95 g/l, zvýšené C3 –

Takayasu Mikito (1860–1938) – japonský oftalmolog. Profesor oftalmologie na University of Kanazawa. T. arteritidu prezentoval na 12. výročním kongresu Japonské oftalmologické společnosti v roce 1908 ve Fukuoka na kazuistice 21leté ženy. (zdroj informací: archiv redakce)

Horton Taylor Bayard (1895–1980) – americký lékař. Svůj titul doktora medicíny získal na Univerzitě ve Virginii. V letech 1923–1925 působil ve virginské nemocnici. Roku 1928 přešel na kliniku Mayo a zároveň v tomto roce získal ocenění Master of Science in Medicine. Mimo dalších úspěchů získal roku 1974 získal cenu Distinguished Clinician Award od Americké asociace pro studium bolestí hlavy. Objevem při jeho studiu detekcí bolestí hlavy byla temporální arteritida, kterou dnes známe pod názvem jména jejího objevitele tzv. Hortonova arteritida. (zdroj informací: archiv redakce)

1,73 g/l, a C4 0,59 g/l, pozitivní reaktanty akutní fáze – orosomukoid 2,0 g/l, haptoglobin 3,15 g/l, C4, antinukleární protilátky (ANA) silně pozitivní v titru 1 : 80, extrahované nukleární antigeny (ENA), anti-ds DNA a protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) negativní.

Sonografie dolních končetin: téměř obliterace arteria femoralis superficialis (AFS), stěna hyperechogenní, průtok do 30 cm/s, žilní systém je volně průchodný, normální signál, stěny komprimovatelné, augmentační manévry správné, periferní TK na PDK: ADP 35 mmHg, index 0,22 ATP 60 mmHg, index 0,38, LDK ADP 35 mmHg, index 0,22, ATP 40, index 0,20, palcové tlaky nízké, nebylo možné změřit. CT-AG: vícečetné difuzní stenózy femorálních tepen, stenózy a uzávěry bércových tepen bilaterálně korelujících s místem výskytu adventiciálních infiltrátů na CT. Nález je vysoce suspektní z multicentrické oboustranné periferní arteritidy. PET/CT: zánětlivé postižení velkých tepen obou dolních končetin s maximem nálezu v obou povrchních femorálních tepnách v jejich celém průběhu. Bez jiného pozitivního nálezu metabolické aktivity na dalších velkých tepnách. Při komplexním vyšetření jsme vyloučili Takayasu a velkobuněčnou Hortonovu arteritidu.

U pacientky jsme nasadili imunosupresivní terapii – kombinaci kortikosteroidů (KS) s azathioprinem (Imuran) a kyselinu acetylsalicylovou 200 mg/den. Po třech týdnech došlo k normalizaci FW, CRP i krevního obrazu. Po klinické stránce pacientka udávala částečnou úlevu, chůze bez klaudikací 150–200 metrů, bolesti již v noci pacientku nebudily. Postupně jsme snižovali dávku kortikosteroidů. Objektivní nález byl nadále bez pozitivních pulzací na obou končetinách od kolen dolů.

Sonografické vyšetření po pěti měsících: arteria femoralis communis (AFC) bilaterálně beze změn, kmeny arteria profunda femoris (APF) byly bilaterálně průchodné. Pravá dolní končetina: vlasové difuzní zúžení AFS, obraz koncentrického hypoechogenního zesílení stěny, arteria poplitea (AP) a tibiofibulární trunkus (TF) byly průchodné. Do periferie jen ATP detekovatelná až za vnitřní kotník. Levá dolní končetina: obliterace AFS ve stehně, AP z kolaterál, zde nález částečně zregredoval. V periferii pouze špatně detekovatelná distální ATP. Sonograficky byl nález bez výrazného zlepšení při porovnání s angiografickým vyšetřením ze srpna 2016, nález byl až na nevýznamné odchylky srovnatelný s angiografickým vyšetřením.

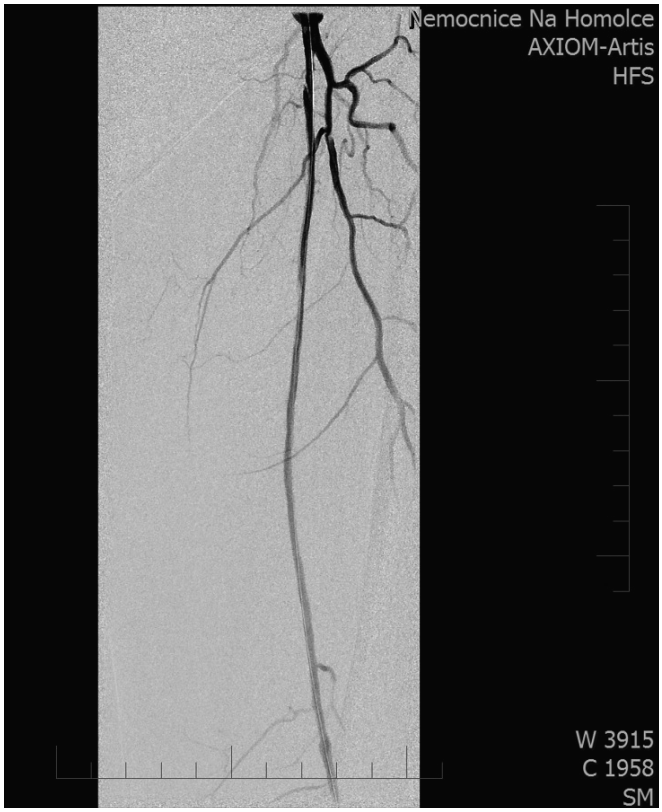
Ve snaze ovlivnit hyperproliferaci cévní jsme kombinaci kortikosteroidu a azathioprinu změnili na cyklofosfamid v dávce 600 mg, celkem 3× v třítýdenním intervalu. Ani tato terapie nepřinesla změnu v klinickém stavu ani při následujícím zobrazovacím vyšetření: multietážové bilaterální difuzní stenózy a obliterace AFS a uzávěry bércových tepen; AP bilaterálně jsou plněné z kolaterál; bilaterálně je za kotníkem detekovatelná ATP. Nález je dlouhodobě stacionární. Po vyhodnocení klinického stavu a výsledku zobrazovacího vyšetření jsme se rozhodli k provedení perkutánní transluminální angioplastiky (PTA), s použitím dilatačního balonu s paclitaxelem, nejprve na jedná a posléze na druhé dolní končetině s pozitivním klinickým efektem. Na obou dolních končetinách došlo ke zprůchodnění periferních tepen – AFS, AP a ATA vlevo, vpravo AFS, AP, ATP a arteria fibularis.

Obr. 1: Levá dolní končetina před PTA



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr 2: Levá dolní končetina po PTA



Zdroj obrázku: archiv autorů

Hodgkin Thomas (1798–1866) – britský lékař a patolog. Vystudoval na Univerzitě v Edinburghu. Působil mj. jako kurátor lékařského muzea, pracoval jako patolog v Guy´s Hospital a vyučoval v St. Thomas Hospital v Londýně. Později se věnoval soukromé praxi. S jeho jménem se pojí Hodgkinův lymfom a řada dalších onemocnění a symptomů. Někdy je označován také za průkopníka preventivní medicíny. Znám byl také jako filantrop s širokými kulturními a politickými zájmy se zájmem o světové a evropské dění. Zemřel na úplavici v Palestině 4. dubna 1866. (zdroj informací: archiv redakce)

Diskuse

Izolovaná arteritida na obou dolních končetinách je raritní onemocnění. Arteritida dolních končetin se nejčastěji vyskytuje ve spojení s Takayasu arteritidou nebo velkobuněčnou Hortonovu arteritidou.[1,4,8] Po vyloučení infekční etiologie jsme se zaměřili na vyloučení autoimunitní etiologie ve spojení se systémovým autoimunitním onemocněním. Je nutné zdůraznit, že u naší pacientky komplexní vyšetření včetně CT-angiografie a PET-CT neprokázalo poškození jiných arterií než na obou dolních končetinách. Pacientka nesplňovala kritéria pro vaskulitidu velkých cév, typickou v tomto věku – GCA. Vyloučili jsme polyarteriitis nodosa, která může postihnout svaly končetin.[5] Podobně jako v případě vaskulitid velkých cév jsou lékem volby kortikosteroidy a/nebo imunosupresivní terapie.[2] Námi použitá kombinace kortikosteroidů s azathioprinem je jednou z alternativ. V případě neúspěšnosti imunosupresivní terapie je možná léčba tocilizumabem nebo rituximabem.[9] Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6. Rituximab je anti CD20 monoklonální protilátka, která je často používána v léčbě non-Hodgkin lymfomu nebo B buněčné leukemie. Naše terapie vedla k částečnému efektu, k vymizení pozitivity zánětlivých parametrů, nevedla ale k vymizení nebo podstatnému snížení hyperproliferace v postižených cévách, které by umožnilo obnovení průtoku. Důležitým faktorem pozitivního účinku imunosupresivní terapie bylo získání časového prostoru k vytvoření kolaterálního oběhu, takže v konečném důsledku pacientka nemusela podstoupit amputaci končetin. Ve snaze ovlivnit hyperproliferaci jsme nasadili cyklofosfamid, který se relativně úspěšně používá v terapii vaskulitid.[3,7] Ani tato terapie však nevedla k požadovanému efektu.

Proto jsme přistoupili k provedení perkutánní transluminální angioplastiky, která byla úspěšná. Na obou dolních končetinách bylo dosaženo obnovení arteriálního průtoku až do periferie s vymizením klinické symptomatologie. V této souvislosti je nutné zmínit možnost lokálního ovlivnění cévní architektury pomocí PTA. U naší pacientky jsme použili endovaskulární plastiku s drug eluting balloon-paclitaxelem. Paclitaxel je tzv. vřeténkový jed působící na buněčnou proliferaci. Srovnání standardního dilatačního balonu bez léku a balonu s paclitaxelem u pacientů s uzávěrem periferních tepen na dolních končetinách prokázalo vyšší účinnost balonu s paclitaxelem při zabránění restenózy ošetřených tepen.[6] Uvedená kazuistika je příkladem úspěšné mezioborové spolupráce v diagnostice a léčbě vaskulitidy velkých tepen.

Literatura

1. Assie, C., Janvresse, A., Plissonier, D. et al. Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis. A series of 36 patients. Medicine 90, 1: 40–51, 2011.
2. Barra, L., Liang, P., Benseler, S. M. et al. Variations in the clinical practice of physicians managing Takayasu arteritis: a nationwide survey. Open Access Rheumatol 9: 91–99, 2017.
3. de Boysson, H., Boutemy, J., Creveuil, Ch. et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. Semin Arthritis Rheum 43,1 :105–112, 2013.
4. Kermani, T. A., Matteson, E. L., Hunder, G. G., Warrington, K. J. Symptomatic lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: a case series. J Rheumatol 36, 10: 2277–2283, 2009.
5. Khellaf, M., Hamidou, M., Pagnoux, C. et al. Vasculitis restricted to the lower limbs: a clinical and histopathological study. Ann Rheum Dis 66, 4: 554–556, 2007.
6. Kinstner, Ch. M., Lammer, J., Willfort-Ehringer, A. et al. Paclitaxel-eluting balloon versus standard balloon angioplasty in in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal artery. 1-year results of the PACUBA trial. JACC Cardiovasc Interv 9, 13: 1386–1392, 2016.
7. Roberts, J., Clifford, A. Update on the management of giant cell arteritis. Ther Adv Chronic Dis 8, 4–5: 69–79, 2017.
8. Sigl, M., Hsu, E., Scheffel, H. et al. Lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: important differential diagnosis in patients with lower limb claudication. Vasa 43, 5: 326–336, 2014.
9. Stagnaro, C., Cioffi, E., Talarico, R., Della Rossa, A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. Clin Exp Rheumatol 33, Supl.2: 145–154, 2015.

doc. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5

Což takhle dát si trochu adrenalinu?

Petra Němčíková[1], Lucie Zavadilová[2]

[1]Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice
[2]Interní oddělení, Nemocnice Písek

Souhrn

Tako-tsubo kardiomyopatie, nazývaná také jako syndrom zlomeného srdce, představuje vzácný typ onemocnění často imitující akutní infarkt myokardu. Jedná se o náhle vzniklou poruchu kinetiky, nejčastěji hrotu levé srdeční komory typicky se zachovalou hybností bazálních segmentů srdce. Ta je však na rozdíl od akutního infarktu myokardu ve většině případů plně reverzibilní. V předložené kazuistice popisujeme případ 74letého muže s náhle vzniklou dušností a bolestmi na hrudi. Echokardiografický nález typických změn kinetiky segmentů levé komory srdeční (LKS), nevýznamný nález při koronarografickém vyšetření a anamnéza stresového podnětu při endoskopickém výkonu pro achalázii jícnu dává dohromady obraz stresové kardiomyopatie.

Klíčová slova

- Tako-tsubo syndrom
- stresová kardiomyopatie

Summary

How about a little bit of adrenaline?

Takotsubo cardiomyopathy, also known as the broken heart syndrome, is a rare type of disease that often mimics acute myocardial infarction. It is a sudden kinetics disorder, most often of the left ventricular tip, typically with preserved momentum of the basal segments of the heart. However, unlike acute myocardial infarction, it is in most cases fully reversible. In the present case report, we describe the case of a 74-year-old man with sudden shortness of breath and chest pain. The echocardiographic finding of typical changes in the kinetics of the left ventricular segments, the insignificant finding on coronarographic examination and the anamnesis of stress stimulus during endoscopic surgery for oesophageal achalasia give a picture of stress cardiomyopathy.

Keywords

- Takotsubo syndrome
- stress-induced cardiomyopathy

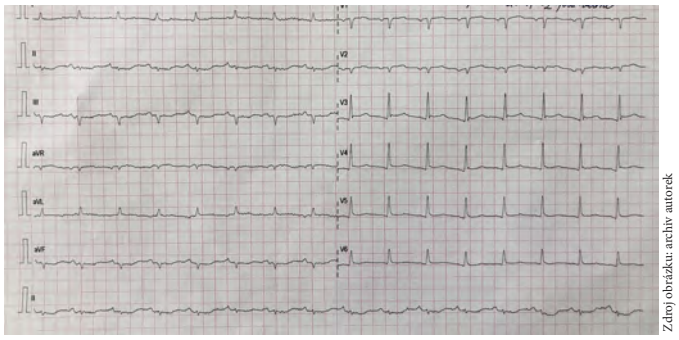
Úvod

Tako-tsubo syndrom, neboli stresová kardiomyopatie (TTC) představuje závažný stav v kardiologii s postupně narůstající incidencí. První zmínka o tomto onemocnění sahá až do roku 1990, kdy byla tato jednotka popsána japonským autorem Satem.[1] Onemocnění často imituje akutní infarkt myokardu (AIM). Společnými znaky pro obě onemocnění jsou typické bolesti na hrudi, dušnost a porucha kinetiky myokardu levé komory.[2] Ta však u TTC regionálně v naprosté většině případů neodpovídá krevnímu zásobení a bývá plně reverzibilní. I přesto je TTC relativně často komplikována srdeční zástavou (až 5 % pacientů s TTC), a je tudíž spojena s vyšší mortalitou.[3] Diferenciální diagnostika TTC a AIM je často obtížná. Tako-tsubo syndrom postihuje převážně ženy v postmenopauzálním věku, typicky s přímou vazbou na emoční či fyzický stresový faktor. Prevalence tohoto syndromu ve skupině pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom je 0,7–2,5 %.[4] Záchyt TTC postupně narůstá (15–30 případů na 100 000 ročně) a zatím není jasné, zda se jedná skutečně o nárůst incidence nebo o lepší detekci onemocnění.[5]

Kazuistika

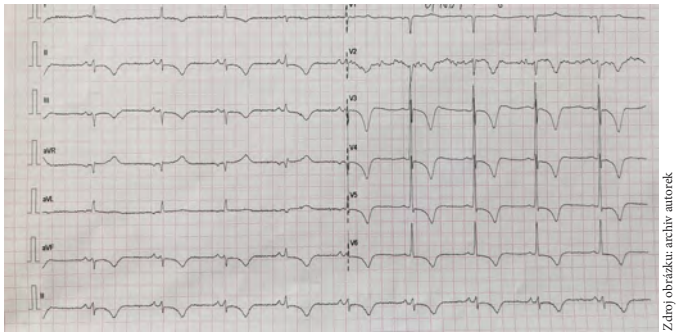
74letý pacient, hypertonik, kuřák s anamnézou iCMP (ischemická cévní mozková příhoda), po recentně provedené perorální endoskopické myotomii pro achalázii jícnu, byl přivezen rychlou záchrannou službou (RZP) pro náhle vzniklou dušnost a intermitentní tlakové bolesti na hrudi. Vstupně na EKG sinusový rytmus, bez akutních ischemických změn, pouze nespecifické změny v repolarizaci (obr. 1), TK 108/79 mmHg, SaO_2 bez kyslíku 84 %. Objektivně byl pacient popelavý, tachypnoický, dýchaní mělké, poslechově emfyzematické s prodlouženým exspiriem a práskoty vpravo bazálně. Diferenciálně diagnosticky jsme zvažovali: 1) plicní embolii, 2) exacerbaci CHOPN, 3) mechanickou komplikaci myotomie (zejména pneumotorax). Vzhledem k hemodynamické nestabilitě proběhl okamžitý transport na JIP, kde při bedside echokardiografii byla na první pohled zřejmá inzultace levé komory srdeční, hyperkontraktilita bazálních segmentů s difúzní hypokinezou zbytku. Na základě tohoto charakteristického UZ nálezu jsme již dále pracovali s diagnózou akutní srdeční selhání při v.s. Tako-tsubo kardiomyopatii (měli jsme znalost o předchozí,

Obr. 1: EKG při přijetí



Zdroj obrázku: archiv autorek

Obr. 2: EKG kontrola v odstupu 2 dnů



Zdroj obrázku: archiv autorek

dosud zcela normální funkci LKS, neboť jsme pacientovi krátce před endoskopickým výkonem dělali na našem pracovišti interní předoperační vyšetření vč. UZ srdce). Nemocnému byl podán kyslík, kontinuální nitrát v minimální dávce, diuretika i.v., opiáty, LMWH (diferenciálně diagnosticky nebylo možno vyloučit ani AKS vzhledem k rizikovému profilu pacienta, ale nesvědčila pro něj dynamika markerů myokardiální nekrózy: 429..349..161 ng/l, ani hodnota troponinu, kterou bychom při takto velkém rozsahu postižení LKS očekávali daleko vyšší). V laboratorních výsledcích bylo jen nápadně elevované NT-proBNP, ostatní hodnoty byly bez hrubší patologie. Po iniciálním zaléčení se stav nemocného promptně zlepšil. Na kontrolním EKG došlo k vývoji hlubokých symetrických negativních vln T inferolaterálně (obr. 2). Po stabilizaci byl pacient přeložen do krajského kardiocentra k provedení koronarografie, kterou byly prokázány max. hrubší okrajové nerovnosti v koronárním řečišti (obr. 3), při ventrikulografii pak porucha kinetiky v oblasti hrotu (obr. 4). Vzhledem k anamnéze stresového podnětu (endoskopický výkon pro achalázii jícnu čtyři dny před touto příhodou) jsme uzavřeli tento případ jako Takotsubo kardiomyopatii. S odstupem čtyř týdnů přišel nemocný na ambulantní kontrolu. Subjektivně se cítil podstatně lépe. Přetrvávala mírná námahová dušnost v.s. na vrub dosud nediagnostikované CHOPN u kuřáka, bez bolestí na hrudi. Při kontrolním echokardiografickém vyšetření byla patrna úplná restituce systolické funkce levé komory srdeční s normální kontraktilitou všech jejích segmentů.

Diskuse

Určení diagnózy TTC může být náročné vzhledem ke klinické podobě s AIM, dále k časté pozitivitě kardiospecifických biomarkerů či změnám na EKG. Rozlišení obou jednotek je zcela zásadní vzhledem k výrazně příznivějšímu průběhu a prognóze pacientů s TTC. V dnešní době stále chybí běžně rozšířený neinvazivní typ vyšetření umožňující rychlou diagnostiku tohoto onemocnění. Koronarografické vyšetření spolu s ventrikulografií stále patří ke zlatému standardu diagnostiky TTC.[6] Během uplynulých let došlo k vícero úpravám diagnostických kritérií TTC. V minulosti byla pro diagnostiku zásadní přechodná dysfunkce levé komory, nově vzniklé změny na EKG, elevace kardiomarkerů a současný nález hladkostěnných koronárních tepen při koronární angiografii.[7] S prohloubením znalostí o tomto syndromu, a současně objevem nových subtypů TTS, byla definována nová mezinárodní diagnostická kritéria – InterTAK diagnostická kritéria.[8]

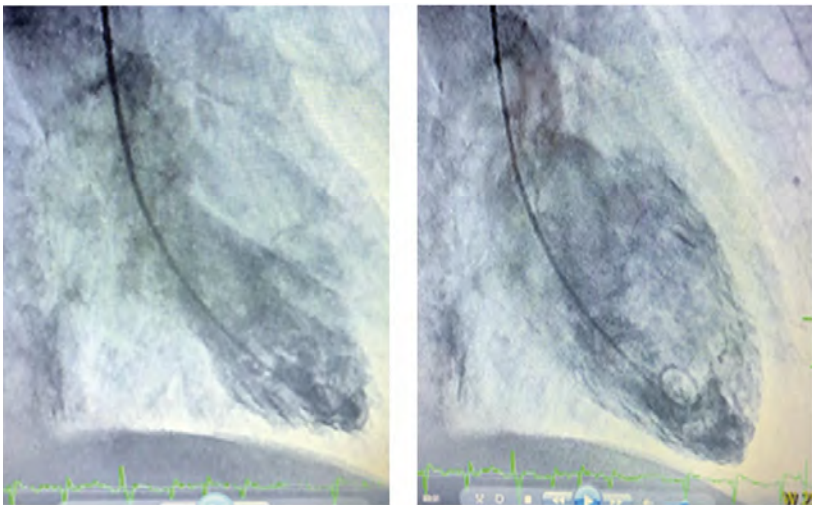
Obr. 3: Koronarografie vylučující významnou lézi



Zdroj obrázku: archiv autorek

Obr. 4: Levostranná ventrikulografie

systola x diastola



Zdroj obrázku: archiv autorek

Závěr

Dosud mezi odborníky nepanuje shoda, zda je Tako-tsubo zvláštní typ akutního koronárního syndromu, kardiomyopatie nebo myokarditidy. Etiologie není dosud zcela objasněna, ale předpokládá se přímý toxický vliv katecholaminů na myokard v kombinaci s přechodnou mikrovaskulární dysfunkcí. Jde o onemocnění poměrně vzácné, recidivující spíše ojediněle. Kromě emočního stresu může být spouštějícím faktorem i stres fyzický při závažném, primárně nekardiálním onemocnění. Nemocniční mortalita je nízká a vzhledem k reverzibilitě dysfunkce levé komory srdeční je dlouhodobá prognóza většinou dobrá.

Literatura

1. Sato, H., Tateishi, H., Uchida, T. et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama, K., Haze, K., Hon, M. et al. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyouronsya Publishing Co, 1990. (s. 56–64)
2. Bybee, K. A., Prasad, A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. Circulation 118: 397–409, 2008.
3. Gili, S., Cammann, V. L., Schlossbauer, S. A. et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. Eur Heart J 40, 26: 2142–2151, 2019.
4. Akashi, Y. J., Goldstein, D. S., Barbaro, G., Ueyama, T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. Circulation 118, 25: 2754–2762, 2008.
5. Y-Hassan, S., Tornvall, P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. Clin Auton Res 28, 1: 53–65, 2018.
6. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A. et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): Diagnostic workup, outcome, and management. Eur Heart J 39, 22: 2047–2062, 2018.
7. Bybee, K. A., Kara, T., Prasad, A. et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med 141, 11: 858–865, 2004.
8. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A. et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J 39, 22: 2032–2046, 2018.
9. Kurisu, S., Inoue, I., Kawagoe, T. et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. Coron Artery Dis 20, 3: 214–218, 2009.
10. Zeb, M., Sambu, N., Scott, P., Curzen, N. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge. Postgrad Med J 87, 1023: 51–59, 2011.
11. Collet, J. P., Thiele. H., Barbato, E. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J 42, 14: 1289–1367, 2021.
12. Ghadri, J. R., Cammann, V. L., Templin, C. The international takotsubo registry: Rationale, design, objectives, and first results. Heart Fail Clin 12, 4: 597–603, 2016.
13. Surovčík, R., Feuereisl, R., Frídl, P. et al. Stresová (Tako-tsubo) kardiomyopatie. Intervenční a akutní kardiologie 8, 6: 292–296, 2009.
14. Poledníková, K., Toušek, P. Tako-tsubo syndrom. Vnitř lék 65, 10: 659–662, 2019.
15. Fismol, J., Nykl, I., Pleva, M. et al. Případ recidivující tako-tsubo kardiomyopatie. Cor et Vasa 53, 8–9: 496–500, 2011.
16. Brázdil, V., Hudec, M., Poloczek, M. et.al. Infarkt myokardu nebo syndrom zlomeného srdce? Vnitř Lék 66, 6: 378–380, 2020.

MUDr. Petra Němčíková
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 02 České Budějovice

Využití sulodexidu u pacientů s klaudikačními bolestmi a kritickou končetinu ohrožující ischemií

Luboš Kubíček, Martin Dvořák, Robert Staffa

II. chirurgická klinika, Centrum cévních onemocnění, FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Souhrn

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDKK) je chronické onemocnění, které může vést k výraznému omezení kvality života pacientů. I když úspěšná revaskularizace je pilířem léčby ICHDKK, tak v některých případech není indikována anebo vůbec možná. Takoví pacienti jsou odkázáni na konzervativní terapii, mezi kterou patří i léčba pomocí sulodexidu.

Cíl

V této retrospektivní studii jsme vyhodnotili efekt nově nasazeného sulodexidu u pacientů s klaudikačními bolestmi a u pacientů s chronickou končetinu ohrožující ischemií (CLTI).

Metodika

V průběhu tří let byl sulodexid nově nasazen u 34 pacientů s klaudikacemi a u 38 pacientů s CLTI, u kterých nebylo indikováno nebo nebylo možné provedení revaskularizace. Stav pacientů byl hodnocen po 4 a 8 měsících, hodnocené parametry byly klaudikační interval, Rutherfordova klasifikace a přítomnost CLTI.

Výsledky

V obou skupinách byl pozorován celkově pozitivní efekt léčby. Ve skupině klaudikantů došlo k prodloužení průměru klaudikačního intervalu ze 144 m na začátku terapie na 376 m po čtyřech měsících a 430 m po osmi měsících. Ve druhé skupině začínalo všech 38 pacientů s příznaky CLTI, po čtyřech měsících zůstaly projevy CLTI u šesti pacientů a po osmi měsících u dalších tří.

Závěr

Po nasazení sulodexidu jsme zaznamenali významné zlepšení stavu jak u pacientů s klaudikačními bolestmi, tak i u pacientů s CLTI. Efekt sulodexidu na pacienty s CLTI nebyl zatím dostatečně popsán v žádných literárních zdrojích. Dle našeho pozorování se použití sulodexidu zdá být účinnou terapií u pacientů s ICHDKK, a to i ve stadiu CLTI.

Klíčová slova

- ischemická choroba dolních končetin
- klaudikace
- ischemická rána
- chronická končetinu ohrožující ischemie
- sulodexid
- konzervativní léčba

Summary

Sulodexide in patients with claudication pain and critical limb-threatening ischaemia

Introduction

Critical limb ischaemia (CLI) is a chronic disease that can lead to a significant reduction in the patients' quality of life. Although successful revascularisation is a pillar of CLI treatment, in some cases it is not indicated or possible at all. Such patients rely on conservative therapy, which includes sulodexide treatment.

Objective

In this retrospective study, we evaluated the effect of newly introduced sulodexide in patients with claudication pain and in patients with chronic limb-threatening ischaemia (CLTI).

Keywords

- critical limb ischaemia
- claudication
- ischaemic wound
- chronic limb-threatening ischaemia
- sulodexide
- conservative therapy

Methodology

Over a three-year period, sulodexide was newly used in 34 patients with claudication and in 38 patients with CLTI in whom revascularisation was not indicated or possible. The condition of the patients was evaluated after four and eight months, the evaluated parameters were claudication interval, Rutherford's classification and the presence of CLTI.

Results

An overall positive effect of the treatment was observed in both groups. In the group of claudication patients, the average claudication interval increased from 144 m at the beginning of therapy to 376 m after four months and 430 m after eight months. In the second group, all 38 patients began with symptoms of CLTI, after four months CLTI symptoms remained in six patients and after eight months in another three.

Conclusion

After the use of sulodexide, we observed a significant improvement in both patients with claudication pain and patients with CLTI. The effect of sulodexide on patients with CLTI has not been sufficiently described in any literature. According to our observations, the use of sulodexide appears to be an effective therapy in patients with CLI, even in the CLTI stage.

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDKK) je jedním z nejzávažnějších onemocnění současné doby, převážně proto, že se jedná v podstatě o civilizační chorobu vyskytující se hlavně ve stárnoucí populaci vyspělých zemí.[1] Rizikové faktory pro rozvoj ICHDKK jsou hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidemie, kouření, tučná strava a genetické faktory.[2] Prevalence tohoto onemocnění se rok od roku zvyšuje s postupujícím stárnutím populace ve vyspělých zemích. Dle literárních zdrojů je prevalence symptomatické ICHDKK až 6 % populace starší 60 let s převahou mužů.[3] Symptomy ICHDKK jsou spojené s vyšší cerebrovaskulární morbiditou a mortalitou[4], a co je z pohledu pacienta důležitější, mohou výrazně snižovat kvalitu jejich života[5] omezením jejich běžných aktivit, znemožňují zapojení do pracovního procesu a v nejhorším případě mohou vést až k rozvoji kritické končetinové ischemie, která je dle nové nomenklatury označována jako chronická končetinu ohrožující ischemie (chronic limb threatening ischemia – CLTI) s klidovými bolestmi a přítomností chronických ischemických kožních ran (defektů).[6] Prevalence chronické končetinu ohrožující ischemie je stále na významné úrovni 0,25–0,3 % stejné populace.[7]

První a nejtypičtější projev ICHDKK je klaudikační bolest, která omezuje pacienta v chůzi v návaznosti na míru aterosklerotického postižení jeho tepenného systému.[8] Pokud není zahájena léčba ICHDKK dochází k progresi aterosklerotického postižení tepen až k jejich okluzi vedoucí ke zhoršování klaudikačních bolestí a zkracování klaudikačního intervalu. Progredující klaudikační bolesti mohou vést k invalidizaci pacienta a dále až do stadia CLTI s klidovými bolestmi a ischemickými kožními defekty, což je také spojeno s velmi vysokou morbiditou a mortalitou.[9] Jednoletá mortalita pacientů s CLTI se pohybuje mezi 10 a 40 % a pokud není provedena úspěšná revaskularizace, tak až 40 % pacientů končí vysokou amputací do šesti měsíců od prvního záchytu CLTI.[7]

Po stanovení diagnózy ICHDKK (klinické příznaky, zobrazovací metody a funkční testy, např. ABI) je další léčba indikována na základě tíže klinických symptomů (Rutherfordova a Fontainova klasifikace) a na základě rozsahu aterosklerotického postižení pacientových tepen.[10] Základem léčby pacientů s ICHDKK je eliminace rizikových faktorů pro další progresi onemocnění (hlavně kouření), pravidelná fyzická aktivita[2] a tepenná revaskularizace, která může být provedena jak pomocí endovaskulárních metod, tak otevřeným chirurgickým zákrokem.[11] Nicméně existují určité situace, ve kterých nejsou revaskularizační zákroky buď indikovány nebo technicky možné. Většina takových pacientů je situována na opačných koncích ICHDKK spektra – první skupina jsou pacienti, kteří mají dlouhý klaudikační interval a nesplňují tak kritéria (stanovená na základě guidelines) pro revaskularizaci[10], ale i tak jsou pro ně klaudikace velmi limitující v rámci jejich běžného života nebo v práci (např. aktivní sportovci, hlídači nebo pošťáci). Druhou skupinu tvoří pacienti s tak těžkým aterosklerotickým postižením, že u nich již není technicky možné provedení jakékoliv revaskularizace nebo u kterých byly možnosti revaskularizace vyčerpány.[12] Základem léčby obou těchto skupin pacientů by mělo být hlavně fyzické cvičení[12] (což může být ale často velmi omezeno u pacientů s ischemickými kožními de-

Fontaine René (1899–1979) – francouzský chirurg. Studoval medicínu ve Štrasburku. Byl žákem Reného Leriche, po němž převzal v roce 1941 katedru klinické chirurgie na štrasburské univerzitě. S jeho jménem je spojena funkční klasifikace chronické formy ischemické choroby dolních končetin; spolu se spolupracovníky ji publikoval v roce 1954. Na ni navazují novější varianty, jako je klasifikace Rutherfordova. (zdroj informací: archiv redakce)

Rutherford B. Robert (1931–2013) – americký cévní chirurg. Byl členem mnoha odborných společností a ve čtyřech z nich působil ve funkci předsedy. Působil jako 43. prezident Mezinárodní společnosti pro kardiovaskulární chirurgii (nyní Společnost pro cévní chirurgii). Ve své prezidentské funkci v roce 1995 zdůraznil význam jednotných standardů (Rutherfordova klasifikace) specifických pro danou chorobu, které by popisovaly cévní intervence, jejich výsledky a komplikace. (zdroj informací: archiv redakce)

fekty), intenzivní lokální terapie ischemických kožních defektů v případě pacientů s CLTI, a podpůrná medikamentózní terapie, která má však dle literárních zdrojů kontroverzní výsledky. Slibné výsledky jsou nejčastěji zmiňovány při použití sulodexidu u pacientů s klaudikačními bolestmi.[15–18] Několik randomizovaných studií[19] a metaanalýz[15] bylo provedeno ke zhodnocení jeho efektu na klaudikační bolesti a další faktory, jako je hladina fibrinogenu v séru, viskozita krve a plazmy a lipidové spektrum.

Sulodexid je sulfonovaný glykosaminoglykan s antitrombotickým účinkem obsahující 80 % středněmolekulárního heparinu a 20 % dermatan-sulfázu, který má vysokou afinitu k antitrombinu III a kofaktoru heparinu II. Zároveň také aktivuje lipoproteinovou lipázu (LPL) a má antitrombotický a fibrinolytický efekt díky aktivaci tPA a inhibici PAI-1.[20] Všechny tyto účinky sulodexidu byly pozorovány jak po intravenózní, tak po perorální aplikaci.[21]

Hlavním cílem naší retrospektivní studie bylo zhodnocení efektu sulodexidu při konzervativní terapii pacientů s ICHDKK jak ve stadiu klaudikačních bolestí (Rutherford 1–3), tak u pacientů s CLTI (Rutherford 4–5).

Metodika

Retrospektivní studie byla provedena vyhledáním lékařské dokumentace všech pacientů, u kterých byla v našem centru nově nasazena terapie s použitím sulodexidu. Tato studie zahrnuje období tří let (mezi lednem 2017 a prosincem 2019), ve kterých jsme začali v našem centru indikovat sulodexid ve výrazně vyšší míře než před tímto obdobím. Naším cílem bylo zhodnocení správnosti tohoto přístupu. Všichni pacienti podepisují na začátku léčby v našem centru standardní souhlas s použitím jejich klinických dat pro výzkumné a výukové účely, do čehož spadá i provedení této retrospektivní studie. Jelikož jsme chtěli zhodnotit pouze efekt samotného sulodexidu, vyřadili jsme ze studie všechny pacienty, u kterých byla zároveň provedená jakákoliv forma revaskularizace a sulodexid byl nasazen jako medikace podpůrná. Na konci jsme získali dvě skupiny pacientů – první je skupina pacientů s klaudikačními bolestmi, kteří buď nesplňující indikační kritéria pro revaskularizaci nebo tuto revaskularizaci odmítají. Druhou skupinou jsou pacienti s CLTI bez možnosti jakékoliv další revaskularizace.

Základní anamnestické údaje byly zaznamenány u všech pacientů z obou skupin, stejně jako data specifická pro ICHDKK. Všichni pacienti byli rozděleni dle Rutherfordovy klasifikace[22] – Rutherford 1–3 do první skupiny a Rutherford 4–6 do druhé skupiny.

Hlavním hodnoceným parametrem v první skupině byla změna v délce klaudikačního intervalu. Klaudikační interval byl hodnocen i ve druhé skupině, ale hlavním parametrem zde byla přítomnost symptomů CLTI, tedy klidové bolesti nebo přítomnost ischemického kožního defektu. Parametry CLTI byly hodnoceny způsobem „ano" nebo „ne", kdy bylo za úspěch terapie považováno buď odstranění klidových bolestí nebo kompletní zhojení ischemického kožního defektu. Toto zjednodušení v popisu stavu kožních defektů bylo nutné z důvodu výrazné variability vlastností u každé rány (velikost, hloubka, lokalizace, přítomnost granulací atd.)[23], což by nemohlo být validně popsáno a zhodnoceno pouze na základě retrospektivního hodnocení běžné lékařské dokumentace.

V obou skupinách byly vytvořeny dvě podskupiny na základě toho, jakým způsobem byla terapie sulodexidem zahájena – pacienti s počáteční intravenózní aplikací (desetidenní infuzní terapie) následovanou trvalou perorální medikací (jak je doporučeno v SPC přípravku Vessel Due F) a druhá podskupina pacientů začínajících rovnou perorální aplikací (většinou pacienti odmítající hospitalizaci spojenou s infuzní terapií).

Navíc byla data ze všech skupin rozdělena podle intervalu, ve kterém se pacienti dostavili na kontrolu, ke zhodnocení kratšího (4 měsíce) a delšího (8 měsíců) intervalu podávání sulodexidu.

Finálně vzniklo tedy osm podskupin popisujících změnu v klaudikačním intervalu v první skupině a CLTI status ve druhé skupině, srovnávající efekt intravenózního a perorálního podání, a to v kratším a delším časovém intervalu.

Všechna data byla statisticky testována pomocí softwaru Statistica12 (StatSoft Inc., USA) pro základní popisné parametry a pro srovnání mezi jednotlivými podskupinami. F-Test byl použit pro data s parametrickou distribucí k výpočtu statistické významnosti (při p na úrovni 0,05), a to pro změny v klaudikačním intervalu, změny v přítomnosti CLTI a změny v Rutherfordově klasifikaci.

Všichni pacienti obdrželi léčbu na základě standardní péče v našem centru a dle SPC pro sulodexid (Vessel Due F).[24] Protokol léčby s použitím sulodexidu je v našem centru následující: léčba je zahájena parenterální (v našem centru pouze intravenózní) aplikací 600 LSU (1 ampule) 1× denně po dobu 10 dní, následované perorální léčbou 1 tableta 2× denně po dobu nejméně 6 měsíců (z hodnocené skupiny pacientů neměl nikdo dávkování 2 tablety 2× denně). V případě, že pacient odmítne intravenózní část terapie, je medikace zahájena rovnou perorální formou. Jiné formy aplikace mohou vést k jiným hladinám sulodexidu v séru, proto bylo jedním z našich cílů zhodnotit, zda se efekt obou přístupů nějak zásadně liší. Toto hodnocení bylo provedeno pouze na základě popsaného klinického stavu pacienta, nebyly prováděny žádné farmakologické testy, což může být bráno za limitaci této studie, nicméně žádné farmakologické testování není v rámci retrospektivního hodnocení možné.

Fyzické cvičení bylo výrazně doporučeno všem pacientům jako součást standardní konzervativní léčby.[13] Důsledná monitorace glukózy v krvi byla také doporučena pacientům s diabetes mellitus, což však bylo prováděno cestou jejich praktických lékařů nebo internistů a data nemáme k dispozici.

Výsledky

V průběhu tří let byla terapie sulodexidem zahájena u 72 pacientů s ICHDKK. Z tohoto souboru bylo 34 pacientů s klaudikačními bolestmi (Rutherford 1–3) a 38 pacientů s CLTI (Rutherford 4–5). Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi zastoupením diabetiků v obou skupinách, ve skupině klaudikantů bylo 38,2 %

Tab. 1: Hodnoty klaudikačního intervalu a Rutherfordovy klasifikace pro jednotlivé podskupiny
(všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr pro danou podskupinu)

Klaudikanti		Počáteční stav		Sledování 131 dní (89–161)		Sledování 254 dní (244–261)	
Pacienti (n)		Klaudikace (m)	Rutherford	Klaudikace (m)	Rutherford	Klaudikace (m)	Rutherford
Celkem	34	144	2,62	376	1,88	430	1,79
Intravenózní	20	71	2,93	302	2,07	362	1,93
Perorální	14	195	2,40	428	1,75	478	1,70

diabetiků (n = 13), ve skupině pacientů s CLTI bylo 42,1 % diabetiků (n = 16) (p = 0,938). Pokud dále rozdělíme pacienty s CLTI na pacienty s klidovými bolestmi (Rutherford 4, n = 30) a pacienty s ischemickým kožním defektem (Rutherford 5, n = 8) výrazně se změní zastoupení diabetiků – 30,0 % pro skupinu Rutherford 4 a 87,5 % pro skupinu Rutherford 5.

U většiny pacientů v obou skupinách byla léčba zahájena dle doporučení v SPC intravenózní aplikací, u skupiny pacientů s CLTI byl tento přístup častější než u klaudikantů – intravenózní aplikací začala léčba u 58,8 % (n = 20) pacientů s klaudikačními bolestmi a u 71 % (n = 27) u pacientů s CLTI. Efekt léčby byl vyhodnocen pro každou podskupinu zvlášť.

Podskupina pacientů s klaudikačními bolestmi

Na začátku léčby byla průměrná délka klaudikačního intervalu 144 m, což odpovídalo i průměrné hodnotě v Rutherfordově klasifikaci, která byla 2,62. Rozdíl mezi startovní hodnotou klaudikačního intervalu se mírně lišil mezi skupinou pacientů začínajících intravenózní aplikací s průměrem klaudikačního intervalu 71 m a skupinou čistě perorální se 191 m (p = 0,023), což znamená, že pacienti s kratším klaudikačním intervalem byli více přesvědčováni k zahájení léčby intravenózní formou. Obě podskupiny byly sledovány po dobu přibližně čtyř měsíců (průměrně 131 dní) a osmi měsíců (průměrně 254 dní) s vyhodnocením délky klaudikačního intervalu a Rutherfordovy klasifikace. Dohromady došlo k prodloužení klaudikačního intervalu (z počátečních 144 m) na průměrnou hodnotu 376 m po čtyřech měsících a na 430 m po osmi měsících (tab. 1), což znamená absolutní prodloužení v průměru o 286 m (2,98násobek původní hodnoty, p = 0,001). Při hodnocení Rutherfordovy klasifikace je rozdíl 0,83 bodu (z počáteční hodnoty 2,62) na 1,88 bodu po čtyřech měsících a dále o 0,09 bodu na 1,79 bodu po osmi měsících (p = 0,002) (tab. 2).

Tab. 2: Zlepšení hodnoty klaudikačního intervalu a Rutherfordovy klasifikace po osmi měsících sledování
(všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr pro danou podskupinu)

	Prodloužení klaudikací (m)	Rutherfordova klasifikace
Celkem	(+) 286	(-) 0,83
Intravenózní	(+) 291	(-) 1,00
Perorální	(+) 283	(-) 0,70

Efekt léčby byl více patrný u podskupiny začínající intravenózní aplikací s prodloužením klaudikačního intervalu z počátečních 71 m na 302 m po čtyřech měsících a dále na 362 m po osmi měsících, což znamená celkové prodloužení intervalu o 291 m (5,09násobek původní hodnoty, p < 0,001). Převedeno na Rutherfordovu klasifikaci vidíme pokles o 1,00 bodu na 2,07 po čtyřech měsících a na 1,93 bodu po osmi měsících (p = 0,008).

V perorální skupině bylo docíleno celkově vyšší finální hodnoty klaudikačního intervalu na konci sledování, ale je nutno brát v potaz významně vyšší startovní hodnotu 195 m v porovnání se skupinou intravenózní, kde byla startovní hodnota 71 m. Tedy celkový efekt léčby byl nižší než v podskupině intravenózní, nicméně stále velmi významný. Došlo k prodloužení klaudikačního intervalu ze 195 m na 428 m po čtyřech měsících a na 478 m po osmi měsících (tab. 1). Celkové prodloužení klaudikačního intervalu bylo v perorální skupině 283 m (2,45násobek původní hodnoty, p = 0,038). Hodnoceno pomocí Rutherfordovy klasifikace to znamená pokles o 0,70 bodu na 1,75 po čtyřech měsících a na 1,70 po osmi měsících (p = 0,045) (tab. 2).

V průběhu sledování došlo ke zhoršení stavu u jednoho pacienta – diabetika v perorální podskupině, u kterého došlo ke vzniku ischemického kožního defektu (Rutherford 5), který byl přítomen po celý zbytek sledovacího období. V dalších třech případech došlo ke zkrácení klaudikačního intervalu mezi 4. a 8. měsícem, avšak ve všech třech případech zůstal klaudikační interval delší, než jaký byl u těchto pacientů na počátku terapie.

Podskupina pacientů s chronickou končetinu ohrožující ischemií (CLTI)

Jelikož srovnávání délky klaudikačního intervalu u pacientů s CLTI nemá výpovědní hodnotu (většina pacientů je již s klidovými bolestmi a kožním defektem, což je samo o sobě omezuje v chůzi), zhodnotili jsme pouze efekt sulodexidu na samotnou CLTI – za úspěch léčby bylo považováno, pokud u pacienta došlo k vymizení klidových bolestí nebo k úplnému zhojení kožního defektu. Změny v Rutherfordově klasifikaci

Obr. 1: Pacient s 16 měsíců se nehojícím kožním defektem v oblasti levého distálního bérce, u kterého byla indikována terapie sulodexidem, obrázek pořízen 25. 10. 2017 (zahájení terapie)



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Stejný pacient po čtyřech měsících terapie dne 20. 2. 2018



Zdroj obrázku: archiv autorů

byly zhodnoceny stejně jako u skupiny klaudikantů. I v tomto případě byla většina pacientů sledována přibližně čtyři měsíce (průměrně 101 dní) a osm měsíců (průměrně 233 dní).

Na počátku léčby měli všichni pacienti v této skupině projevy chronické končetinu ohrožující ischemie, ať už ve formě klidových bolestí nebo nehojícího se kožního defektu (obr. 1). U většiny pacientů byla léčba zahájena intravenózní aplikací, tak jak

Obr. 3: Výsledný stav u stejného pacienta po sedmi měsících terapie sulodexidem (v kombinaci se standardní lokální terapií) dne 29. 5. 2018



Zdroj obrázku: archiv autorů

je doporučeno v našem standardním postupu. Nicméně i tak byla léčba u 11 pacientů (z celkového počtu 38) zahájena čistě perorální formou. Byli to pacienti, kteří odmítli intravenózní aplikaci i přes důsledné poučení o důležitosti intenzivnější formy aplikace vzhledem ke stavu jejich končetiny.

I když jsme se snažili pacienty přesvědčit více pro intravenózní aplikaci, nepozorovali jsme významný rozdíl v efektu léčby mezi oběma skupinami. V intravenózní skupině začínalo 27 pacientů s CLTI, po čtyřech měsících splňovali kritéria pro CLTI pouze čtyři pacienti (případy bez pozitivního efektu léčby), u ostatních pacientů došlo k ústupu klidových bolestí nebo ke zhojení kožního defektu (obr. 2). U těchto čtyř pacientů přetrvávala CLTI do konce sledování. U dalších dvou pacientů došlo ke zhoršení stavu mezi 4. a 8. měsícem a znovu se objevily symptomy CLTI (tab. 3). Na konci sledování bylo tedy šest pacientů s CLTI a 21 pacientů s pozitivním efektem léčby (77,7 %) (obr. 3). Při hodnocení Rutherfordovy klasifikace je výsledek obdobný, kdy ze startovní hodnoty 4,12 došlo ke zlepšení na 2,15 po čtyřech měsících a zhoršení na 2,37 po osmi měsících. To znamená, že celkový posun v Rutherfordově klasifikaci byl 1,78 bodu ($p < 0,001$) (tab. 4).

Výsledky v perorální podskupině jsou podobné, v této skupině začínalo 11 pacientů s CLTI s průměrnou hodnotou Rutherfordovy klasifikace 4,36. Po čtyřech měsících zůstali dva pacienti s projevy CLTI, kteří zůstali takto do konce sledování, a u jednoho dalšího pacienta došlo ke zhoršení do 8. měsíce

Tab. 3: Popis CLTI skupiny a obou podskupin dle způsobu aplikace

CLTI		Počáteční stav		Sledování 101 dní (100–101)		Sledování 233 dní (225–252)	
Pacienti (n)		CLTI (n)	Rutherford	s CLTI (n)	Rutherford	s CLTI (n)	Rutherford
Celkem	38	38	4,21	6/32	2,37	9/31	2,42
Intravenózní	27	27	4,15	4/23	2,15	6/21	2,37
Perorální	11	11	4,36	2/9	2,55	3/8	2,91

Zlomek znamená počet pacientů s trvajícími symptom CLTI (klidové bolesti nebo kožní defekt) / počet pacientů s pozitivním efektem léčby. Hodnoty Rutherfordovy klasifikace jsou průměrné hodnoty pro každou podskupinu.

Tab. 4: Zlepšení v Rutherfordově klasifikaci z počátečního stavu po čtyřech a osmi měsících

	Rutherfordova klasifikace 4 měsíce	Rutherfordova klasifikace 8 měsíců
Celkem	(-) 1,91	(-) 1,62
Intravenózní	(-) 2,00	(-) 1,78
Perorální	(-) 1,81	(-) 1,45

Hodnoty Rutherfordovy klasifikace jsou průměrné hodnoty pro každou podskupinu.

s návratem CLTI. Na konci sledování byli tedy tři pacienti s CLTI a 8 pacientů s pozitivním efektem léčby (72,7 %) (tab. 3). Při hodnocení Rutherfordovy klasifikace vidíme zlepšení ze startovní hodnoty 4,36 na 2,91 po osmi měsících, což znamená celkové zlepšení o 1,45 bodu (p = 0,003) (tab. 4).

Pokud srovnáme hodnotu Rutherfordovy klasifikace mezi oběma podskupinami je patrný mírný rozdíl po čtyřech měsících, kdy je zlepšení v intravenózní skupině o 2 a v perorální skupině o 1,81, nicméně toto zjištění není statisticky významné (p = 0,118). Po osmi měsících dochází ke zhoršení v obou skupinách a poměr zůstává stejný, v intravenózní skupině pozorujeme celkový pokles o 1,78 (ve srovnání s počáteční hodnotou) a u perorální skupiny o 1,45 bodu (p = 0,963).

Diskuse

Ve shodě s literárními zdroji a publikovanými klinickými studiemi[15–19, 24] jsme pozorovali celkově pozitivní efekt sulodexidu u pacientů s ICHDKK indikovaných ke konzervativní terapii, a to i v případech pacientů s CLTI.

Pozorovali jsme významné prodloužení klaudikačního intervalu u téměř všech pacientů s klaudikačními bolestmi. Pokud budeme brát v potaz relativní změnu klaudikačního intervalu, tak je vyšší efekt léčby při intravenózním zahájení (5× delší interval než na začátku), avšak musíme brát v potaz i další aspekty tohoto závěru. Za prvé, intravenózní skupina začínala s klaudikačním intervalem skoro třikrát kratším, než skupina perorální (71 m versus 191 m), takže i když absolutní prodloužení klaudikačního intervalu bylo pro obě skupiny téměř stejné (291 m versus 293 m), získáme pro intravenózní skupinu výrazně vyšší poměrnou hodnotu. Obdobný závěr můžeme říct při srovnání Rutherfordovy klasifikace mezi oběma podskupinami. Zlepšení v intravenózní skupině bylo o 1 bod, zatím co ve skupině perorální o 0,7 bodu, ale opět byl výrazně horší počáteční stav pro intravenózní skupinu (2,93 versus 2,4). Navíc je třeba podotknout, že Rutherfordova klasifikace má poměrně hrubou škálu (200 m), takže i malé zlepšení klaudikačního intervalu v jednom případě může mít stejný efekt na posun v Rutherfordově klasifikaci jako mnohem větší zlepšení v případě jiném. To je důvod, proč považujeme absolutní hodnotu zlepšení klaudikačního intervalu za nejobjektivnější ukazatel efektu sulodexidu u pacientů s klaudikačními bolestmi. Stejné zlepšení absolutní hodnoty klaudikačního intervalu v obou podskupinách je možné vysvětlit relativně dobrou odpovědí kolaterálního řečiště na antitrombotický a profibrinolytický efekt sulodexidu, stejně jako jeho protekční působení na endotel a reologický efekt. Konkrétně v případech pacientů s klaudikačními bolestmi, u kterých mohou kolaterály dosáhnout poměrně rychle svojí plné kapacity bez ohledu na to, jakým způsobem byla terapie zahájena.

Dalším pozitivním zjištěním je fakt, že klaudikační interval se dále prodlužoval i při delší době terapie (průměrný počáteční klaudikační interval byl 144 m, po čtyřech měsících došlo k prodloužení na 376 m a následně ještě až na 430 m po osmi měsících). Naše vysvětlení tohoto efektu je opět dobrá kapacita kolaterálního řečiště a působení sulodexidu na tyto tepenné větve u pacientů, u nichž je aterosklerotické postižení lokalizováno převážně na tepenných kmenech. V takových případech by mohl sulodexid (společně s pravidelnou fyzickou aktivitou) pozitivně ovlivnit vytvoření kolaterálního tepenného oběhu a zlepšit prokrvení dolních končetin i v případech okluze tepenných kmenů.[25] Nicméně toto tvrzení nemůžeme brát jako obecně platné, jelikož u čtyř pacientů došlo ke zhoršení stavu i v průběhu aktivní medikace, u jednoho z nich až do stadia CLTI.

Ve všech případech pacientů s CLTI bez možnosti revaskularizace jsme dříve pacientům nabízeli jako poslední alternativu vazodilatační infuzní terapii (agapurin, procain), kterou však postupně vytlačila infuzní terapie s použitím sulodexidu. V našem souboru jsme zaznamenali významné zlepšení stavu u pacientů s CLTI (jak po intravenózní, tak po perorální aplikaci), kdy u 71 % pacientů došlo do osmi měsíců k vymizení symptomů CLTI (vymizení klidových bolestí nebo zhojení kožního defektu). Tento pozitivní efekt byl přítomen i při základním dávkování 1 tableta 2× denně, které užívali všichni pacienti. Je možné, že pokud bychom používali u vybraných pacientů (např. v CLTI skupině) dávkování 2 tablety 2× denně, mohl by efekt léčby být ještě větší. Toto je však zatím předmětem dalšího zhodnocení, protože toto dávkování jsme začali používat až později. Jelikož je dostupných jen velmi málo literárních zdrojů zabývajících se použitím sulodexidu u pacientů s CLTI[26], nebyli jsme schopni naše pozorování srovnat s jiným zdrojem. I když se v našem případě jedná o retrospektivní studii, tak je zapojením pacientů s CLTI výjimečná.

Ke zhodnocení efektu sulodexidu v léčbě pacientů s CLTI jsme zvolili přístup srovnávající přítomnost symptomů CLTI („ano" nebo „ne") a změny v Rutherfordově klasifikaci. Porovnávání klaudikačního intervalu by v těchto případech nemělo smysl, jelikož pacienti jsou často v chůzi omezeni přítomností kožního defektu nebo mají bolesti už v klidu, ještě před zahájením chůze.

U většiny pacientů s CLTI jsme zahájili léčbu venózní aplikací, protože jejich stav vyžadoval více intenzivní přístup, a to i z pohledu konzervativní terapie. I když jsme pozorovali relativně větší efekt po čtyřech měsících u intravenózní podskupiny (zlepšení o 2,0 versus o 1,81 bodů Rutherfordovy klasifikace), nebylo dosaženo statistické významnosti p = 0,118. Po osmi měsících zůstal poměr více méně stejný, kdy bylo zlepšení pro intravenózní podskupinu o 1,78 oproti 1,45 pro perorální pod-

skupinu. Toto pozorování většího efektu terapie v kratším časovém intervalu a opětovné zhoršení po delší době může mít dvě možná vysvětlení. Intravenózní terapie byla v několika případech použita u pacientů se subakutní končetinovou ischemií s klidovými bolestmi, u kterých nebylo technicky možné (nebo úspěšné) provedení revaskularizace. V takové situaci může vést terapie sulodexidem k rychlému ústupu klidových bolestí a tím i k výraznému zlepšení v Rutherfordově klasifikaci. Na druhou stranu perorální aplikace byla spíše využívána u pacientů s dlouhodobě se nehojícími ale stabilizovanými kožními defekty ve snaze o podporu hojení v ambulantním provozu, což je proces výrazně delší než odstranění subakutních klidových bolestí. Dalším vysvětlením by mohl být fakt, že aterosklerotické postižení je u pacientů s CLTI výrazně horší než u klaudikantů a zároveň i rychleji progreduje, což může vést k převýšení nad efektem sulodexidu v delším časovém intervalu. Tato teorie nám může vysvětlit, proč došlo u některých pacientů k opětovnému zhoršení mezi 4. a 8. měsícem.

Další významný faktor ovlivňující validitu výsledků při interpretaci Rutherfordovy klasifikace je fakt, že naprostá většina pacientů s CLTI byli diabetici (87,5 %). Diabetická neuropatie je jistě jedním z rizikových faktorů pro vznik kožního defektu, ale zároveň může také negativně ovlivnit zařazení pacienta podle Rutherfordovy klasifikace. Pokud máme pacienta s kožním defektem, je hodnocen jako Rutherford 5, když však dojde ke zhojení defektu, pacient náhle ztrácí subjektivní obtíže (kvůli neuropatii necítí klidovou bolest ani klaudikace) a dle toho by byl hodnocen jako Rutherford 0 nebo 1, což však hrubě neodpovídá tíži jeho aterosklerotického postižení. Tato skutečnost může také negativně ovlivnit hodnocení efektu sulodexidu pomocí Rutherfordovy klasifikace. Vzhledem k výše popsanému považujeme hodnocení efektu sulodexidu na základě vymizení příznaků CLTI za věrohodnější než hodnocení na základě změn v Rutherfordově klasifikaci.

Závěr

Provedením této retrospektivní studie jsme si potvrdili celkově pozitivní efekt sulodexidu v konzervativní léčbě pacientů s ICHDKK, a to i v případě pacientů s CLTI. Pozitivní efekt na prodloužení klaudikačního intervalu je všeobecně známý z předchozích klinických studií a ve shodě s těmito literárními zdroji i v našem souboru došlo k významnému prodloužení klaudikačního intervalu, a to jak po intravenózní, tak po perorální aplikaci sulodexidu. Co je však pro naši praxi ještě přínosnější je zjištění, jaký je efekt sulodexidu u pacientů s CLTI. Sulodexid dokázal, že může být vhodným prostředkem v konzervativní terapii v případech pacientů s CLTI, u kterých není možné provedení revaskularizace. V našem souboru došlo u většiny pacientů s CLTI po nasazení sulodexidu k ústupu klidových bolestí nebo ke zhojení kožního defektu. Sulodexid se zdá být efektní léčbou u pacientů s CLTI s rozumným poměrem cena/přínos. V případech pacientů s klaudikačními bolestmi může být použit i jako samostatná léčba (společně s fyzickou aktivitou a antiagregační terapií) vedoucí ke zlepšení kvality života pacienta a odložení eventuální revaskularizace.

Literatura

1. Fowkes, F. G. R., Rudan, D., Rudan, I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 382, 9901: 1329–1340, 2013.
2. Ruiz-Canela, M., Martínez-González, M. A. Lifestyle and dietary risk factors for peripheral artery disease. Circ J 78, 3: 553–559, 2014.
3. Criqui, M. H., Aboyans, V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res 116, 9: 1509–1526, 2015.
4. Hussein, A. A., Uno, K., Wolski, K. et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. Circulation 122: A13431, 2010.
5. Dumville, J. C., Lee, A. J., Smith, F. B., Fowkes, F. G. R. The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: the Edinburgh Artery Study. Br J Gen Pract 54, 508: 826–831, 2004.
6. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 286, 11: 1317–1324, 2001.
7. Kinlay, S. Management of critical limb ischemia. Circ Cardiovasc Interv 9, 2: e001946, 2016.
8. Hillestad, L. K. The peripheral blood flow in intermittent claudication. IV. The significance of the claudication distance. Acta Med Scand 173: 467–478, 1963.
9. Falluji, N., Mukherjee, D. Critical and acute limb ischemia: an overview. Angiology 65, 2: 137–146, 2014.
10. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L. E. L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 39, 9: 763–816, 2018.
11. Aboyans, V., Björck, M., Brodmann M. et al. Questions and answers on diagnosis and management of patiens with peripheral arterial diseases: A companion document of the 2017 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 55, 4: 457–464, 2018.
12. Stegman B. M., Shishehbor, M. H. Commentary: Optimal revascularization for critical limb ischemia: one approach doesn´t always fit all. J Endovasc Ther 22, 4: 482–484, 2015.
13. Novakovic, M., Jug, B., Lenasi, H. Clinical impact of exercise in patients with peripheral arterial disease. Vascular 25, 4: 412–422, 2017.
14. Lindgärde, F., Jelnes, R., Björkman, H. et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. Circulation 80, 6: 1549–1556, 1989.
15. Gaddi, A., Galetti, C., Illuminati, B., Nascetti, S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. J Int Med Res 24, 5: 389–406, 1996.
16. Shustov, S. B. Controlled clinical trial on the efficacy and safety of oral sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease. Curr Med Res Opin 13, 10: 573–582, 1997.
17. Lauver, D. A., Lucchesi, B. R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. Cardiovasc Drug Rev 24, 3–4: 214–226, 2006.
18. Palmieri, G., Nazzari, M., Ambrosi, G. et al. Sulodexide in the treatment of peripheral arterial disease. Clin Trials J 21, 6: 411–427, 1984.
19. Coccheri, S., Scondotto, G., Agnelli, G. et al.; Arterial Arm of the Suavis group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Clinical Trial 23, 13: 1057–1065, 2002.
20. Harenberg, J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. Med Res Rev 18, 1: 1–20, 1998.
21. Mattana, P., Mannello, F., Ferrari, P., Agus, G. Vascular pathologies and inflammation: The anti-inflammatory properties of sulodexide. Ital J Vasc Endovasc Surg 19: 1–7, 2012.
22. Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J. et al. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. Semin Intervent Radiol 31: 378–387, 2015.
23. Mills, J. L., Conte, M. S., Armstrong, D. G. et al.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification

based on wound, ischemia, and foot inflection (WIfI). Practice Guideline 59, 1: 220–234, 2014.
24. Lasierra-Cirujeda, J., Coronel, P., Aza, M., Gimeno, M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. J Blood Med 1: 105–115, 2010.
25. Murrant, C. L. Structural and functional limitations of the collateral circulation in peripheral artery disease. J Physiol 586, 24: 5845, 2008.
26. Piaggesi, A., Abbruzzese, L., Mattaliano, Ch. et al. Sulodexide as adjunctive therapy in diabetic foot patients with critical limb ischemia treated with percutaneous transluminal angioplasty. Int J Low Extrem Wounds 13, 2: 103–109, 2014.

Seznam zkratek

ABI – Ankle-Brachial Index (index kotník-paže)
CLTI – Chronic Limb-Threatening Ischemia (chronická končetinu ohrožující ischemie)
ICHDKK – Ischemická choroba dolních končetin
PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1
tPA – tissue Plasminogen Activator

Etické vyjádření

K provedenému výzkumu nebylo třeba žádné vyjádření etické komise, jelikož se jednalo o retrospektivní studii standardní dokumentace pacientů. Všichni hodnocení pacienti poskytli svůj souhlas s použitím jejích lékařských záznamů pro vědecké a výukové účely na počátku jejich léčby.

MUDr. Luboš Kubíček, Ph.D.
II. chirurgická klinika, Centrum cévních onemocnění,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
685 01 Brno
e-mail: lubos.kubicek@fnusa.cz

Co by kdyby aneb proč je důležité chronické žilní onemocnění začít léčit včas

Júlia Černohorská
Dermal Centre Mělník

Souhrn

V posledních měsících vznikl rozsáhlý projekt **CVD ONLINE** (www.cvdonline.cz), jehož cílem je připomenout praktickým lékařům, internistům, dermatologům i dalším specialistům potřebu časného záchytu a komplexní léčby chronického žilního onemocnění (CVD). Tato chronická progredující choroba může vyústit až do rozvoje bércového vředu, což je pokročilé stadium spojené s výrazným snížením kvality života pacientů a značnou zátěží pro zdravotnický systém. Prezentujeme kazuistiku 48leté ženy, která ve věku 40 let podstoupila cévní chirurgický zákrok pro žilní reflux v oblasti saféno-femorální junkce provázený výraznými subjektivními příznaky a perimaleolárním otokem. Jako typický pacient s CVD nadále nedodržovala žádná opatření ani léčbu a po osmi letech dospěla k další cévní intervenci. Na ni již navázala komplexní terapie CVD zahrnující režimová opatření, kompresní léčbu a užívání mikronizované purifikované flavonoidní frakce, jako venofarmaka s největší silou důkazů o přínosu u všech stadií CVD. Rozebíráme také situaci, jak by se stav pacientky vyvíjel, pokud by u ní byla zahájena adekvátní léčba CVD již v době prvních projevů akcelerovaných během těhotenství ve věku 25 let. Upozorňujeme také na vývoj onemocnění, který by pacientku pravděpodobně čekal, pokud by nezahájila komplexní terapii CVD ani nyní.

Klíčová slova

- chronické žilní onemocnění
- bércový vřed
- komplexní léčba
- mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce
- stadia chronického žilního onemocnění
- časný záchyt chronického žilního onemocnění
- žilní reflux
- žilní bolest

Summary

Why it is important to start treating chronic venous disease early
In recent months, an extensive CVD ONLINE project (www.cvdonline.cz) has been set up to remind GPs, internists, dermatologists and other specialists of the need for early detection and comprehensive treatment of chronic venous disease (CVD). This chronic progressive disease can result in the development of a shin ulcer, which is an advanced stage associated with a significant reduction in patients' quality of life and a significant burden on the health system. We present a case report of a 48-year-old woman who underwent vascular reflux surgery in the area of the saphenous-femoral junction at the age of 40, accompanied by significant subjective symptoms and perimalleolar oedema. As a typical patient with CVD, she continued to adhere to no precautions or treatment, and underwent another vascular intervention after eight years. The surgery has been followed by comprehensive CVD therapy, including regimens, compression therapy, and the use of micronized purified flavonoid fraction as a venopharmaceutical with the strongest evidence of benefit in all stages of CVD. We also discuss the potential situation of how the patient's condition would have developed if she had started adequate CVD treatment at the time of the first manifestations accelerated during her pregnancy at the age of 25. We also point out the possible development of the disease that the patient could probably have expected if she had not started a comprehensive CVD therapy even now after the second surgery.

Keywords

- chronic venous disease
- shin ulcer
- comprehensive treatment
- micronized purified flavonoid fraction
- stages of chronic venous disease
- early detection of chronic venous disease
- venous reflux
- venous pain

Kazuistika – 1. část

Paní Lenka se narodila v roce 1973. Ve 41 letech (v roce 2014) se po návratu z dovolené dostavila na vyšetření do dermatologické ordinace s obavou z trombózy z důvodu oteklé pravé dolní končetiny. Provedená ultrasonografie trombózu vyloučila. Pacientka popisovala, že již dva roky pociťuje výraznou bolest dolních končetin, pocit těžkých nohou, intenzivní pálení a svědění kůže, noční křeče, perimaleolární otok. Dosud nebyla pro tyto obtíže vyšetřena. Vyšetření na cévní chirurgii prokázalo žilní reflux v oblasti saféno-femorální junkce a dilataci vena saphena magna bilaterálně. Cévní chirurg doporučil a provedl

endovenózní laserovou ablaci s flebektomií na pravé dolní končetině. Následně pacientka podstoupila kapalinovou skleroterapii mikrovarixů v dermatologické ambulanci. Bohužel se jednalo o typického pacienta s chronickým žilním onemocněním (CVD). Paní Lenka, jako řada dalších, nabyla dojmu, že po chirurgickém zákroku léčba končí. Nezvýšila svou minimální pohybovou aktivitu, vykazovala velmi malou adherenci ke kompresní terapii a venofarmaka užívala pouze při obtížích.

Typický pacient s CVD

Pacienti s CVD velmi často navštěvují lékařské ordinace a stěžují si na pocit otoku, bolest a unavené nohy. Žádný z těchto symptomů ale není specifický pro CVD.[1–4] Zatímco akutní bolest je symptomem probíhajícího onemocnění a má ochranou funkci, **chronickou bolest** je třeba považovat za syndrom. Chronická bolest nemá varovný charakter, zato má nepříznivý dopad na psychiku pacienta, jeho životní styl a výkonnost. Pacienti s CVD popisují tuto bolest spíše jako difúzní, těžko lokalizovatelnou a mívají potíže přesně definovat její typ – popisují nepříjemné pocity, pocit napětí, tíhy v nohou apod.[4] Pro odlišení symptomů způsobených CVD je důležitou charakteristikou jejich **zmírnění při elevaci končetin, pohybu a naložení komprese, a naopak zhoršení při dlouhodobém stání a sezení**.[3] V diferenciální diagnostice je třeba odlišit intermitentní klaudikační bolest, neustupující bolest při flebotrombóze, ostrou nebo palčivou bolest neurologické nebo neuropatické etiologie či bolest při pohybu z artrotických nebo traumatických příčin.[3] U všech pacientů s chronickou bolestí dolních končetin je ale třeba zvážit i možnost CVD a vyšetřit další známky, které by pro tuto diagnózu mohly svědčit. Kromě toho je třeba mít na mysli, že přítomnost a intenzita bolesti u CVD nemusí korelovat se závažností/pokročilostí onemocnění.

Příčinou bolesti u CVD jsou strukturální a funkční abnormality žilního systému dolních končetin.[3] Současné hypotézy vysvětlující mechanismus vzniku žilní bolesti vidí její původ v zánětlivé reakci, která zasahuje žilní chlopně a žilní stěnu při zvýšeném tlaku krve, a následné hypoxii.[3] Předpokládá se, že bolest při CVD je dána interakcí leukocytů s endotelem s tvorbou zánětlivých mediátorů. Bolestivé vzruchy jsou vedeny ze žilní stěny nervovými vlákny C do míchy a mozku. Impulzem k vyplavení zánětlivých mediátorů je nejspíše lokální hypoxie vyvolaná stázou žilní krve. Vznikající zánětlivá reakce může aktivovat nociceptory již po 30 minutách stázy. Bolest tedy vzniká ještě dříve, než dojde k významnější remodelaci velkých cév. Tím lze vysvětlit, proč řada pacientů trpí bolestí již od počátečních stadií CVD.[5]

Kazuistika – 2. část

Po chirurgické léčbě CVD během let 2014–2021 paní Lenka na pravidelné kontroly nechodila. Postupně se u ní ale znovu objevily potíže související s tímto onemocněním, jako pocit těžkých nohou, noční křeče, bolest pravé dolní končetiny, peri-

Tab. 1: Souhrn doporučení pro podávání venofarmak ve stadiích C0s–C6
podle systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[6]

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro užití	Průkaz účinku	Síla důkazů
Úleva symptomů chronické žilní onemocnění u nemocných v třídách dle CEAP: **C0s – C6s**	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)	silné	střední	**1B**
	nemikronizovaný diosmin nebo syntetický diosmin	slabé	slabý	**2C**
	rutosidy	slabé	střední	**2B**
	extrakty z vinné révy *(Vitis vinifera)*	slabé	střední	**2B**
	kalcium dobesilát	slabé	střední	**2B**
	extrakt z jírovce maďalu (koňský kaštan, *Aesculus hippocastanum*)	slabé	střední	**2B**
	extrakt z listnatce ostnitého *(Ruscus aculeatus)*	slabé	střední	**2B**
	extrakt z jinanu dvoulaločného *(Ginkgo biloba)*	slabé	slabý	**2C**
	jiná venofarmaka	slabé	slabý	**2C**
Hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), přídatně ke kompresi a lokální léčbě	MPFF	silné	střední	**1B**

maleolární otoky, suchost kůže, pálení a svědění. V roce 2021 byla znovu vyšetřena v angiologické a dermatologické ambulanci. Zjištěna byla recidiva mimokmenových varikozit, insuficience saféno-femorální junkce a mírná dilatace vena saphena magna s několika epifasciálními přítoky. Přítomny byly již také typické kožní změny.

Cévní chirurg doporučil pěnovou skleroterapii pod ultrasonografickou kontrolou. Pacientce byla důrazně doporučena komplexní terapie CVD zahrnující kompresní terapii, režimová opatření, pravidelný pohyb, redukci nadváhy a venofarmakum – mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci (MPFF).

Paní Lenka začala s pravidelným chozením, snažila se dodržovat režimová opatření, adherence ke kompresivní terapii byla nižší, ale pravidelně užívala MPFF. Farmakologická léčba je nedílnou součástí komplexní léčby CVD. MPFF je venofarmakem s nejvyšší úrovní doporučení pro všechna stadia CVD.[6]

Kožní projevy a pozdní stadia CVD aneb kam by mohla paní Lenka dospět za 10 let

Pokročilejší stadia CVD jsou provázena **kožními změnami**. Zahrnují hyperpigmentace, ichtyózu, bílou atrofii, fibrotické změny (obr. 1), snadný rozpad kožního krytu při minimálním impulsu (poškrábání, poštípání hmyzem) do chronických ran – bércových vředů.

Obr. 1: Kožní projevy u chronického žilního onemocnění



Zdroj obrázku: archiv autorky

Pokročilá stadia CVD výrazně zasahují do kvality života pacientů. **Bércové vředy žilní etiologie** jsou provázené masivní sekrecí, zápachem, bakteriálním osídlením a bolestí (obr. 2). Proto je cílem léčby CVD předcházet jejich rozvoji.

Při vyšetření pacienta s CVD je třeba počítat s tím, že se jedná o **progredující** onemocnění. Výsledky klinických studií ukazují, že během 10 let dochází k progresi CVD u třetiny až poloviny poloviny pacientů.[7] Bércové vředy postihují ve vyspělých zemích asi 1 % dospělé populace. V populaci nad 50 let věku je incidence 0,3 na 1 000 obyvatel. Onemocnění je **chronické** – 60 % bércových vředů přetrvává déle než 6 měsíců a 33 % se hojí déle než 1 rok.[8] Kromě toho se jedná o onemocnění **recidivující**. Alespoň jedna recidiva bércového vředu žilní etiologie se objeví u dvou třetin pacientů.[9]

Obr. 2: Bércové vředy žilní etiologie



Zdroj obrázku: archiv autorky

Hlavním faktorem snižujícím kvalitu života těchto pacientů je **bolest**. Udává ji 60–80 % z nich, přičemž ve 20 % jde o bolest extrémní. Důsledkem bolesti je i pomalejší hojení rány.[10–12] To lze vysvětlit sekrecí katecholaminů, jako je adrenalin, noradrenalin a dopamin, navozenou bolestí, s následnou vazokonstrikcí, lokální hypoxií a sníženou odolností proti infekci.[13] Druhým důvodem, kterým lze vysvětlit souvislost mezi bolestí a zpomaleným hojením ran, je psychický stres. Ten zvyšuje hladinu glukokortikoidů a dochází k potlačení zánětlivé odpovědi, jehož důsledkem je pomalejší hojení.[13,14] Pacienti s bércovými vředy si stěžují zejména na bolest při převazu, kterou udává většina z nich. Pro 40 % pacientů je to nejhorší část běžného života. Největší bolest popisují při odstranění krytí a débridementu. Bolest při převazu je proto nutné řešit analgezií.

Řada prací dokládá **sníženou kvalitu života** pacientů s chronickou ránou. Běžnou komorbiditou těchto nemocných je deprese.[15] Navíc bylo zjištěno, že emoční faktory, chronický stres a sociální izolace mohou být příčinou zvýšené bolesti a prodlouženého hojení ran.[16–18] Potlačením bolesti a stresu je tedy možné dosáhnout rychlejšího hojení ran. K tomu by měla pomoci komplexní léčba, která zahrnuje systémovou farmakoterapii. Bylo prokázáno, že **MPFF** účinně zmírňuje žilní bolest i ostatní příznaky CVD bez ohledu na stadium onemocnění, tedy od stadia C0s až po stadium C6 – léčba bércového vředu.[6,19] Vždy je ale nutné znát etiologii bércového vředu, kterou ukáže angiografické vyšetření. V rámci komplexní terapie bércových vředů žilní etiologie je potřebné řešit otok a pečovat o ránu. Nedílnou součástí je i kompresní léčba. Při adekvátní kompresi se zhojí 50–70 % žilních bércových vředů o velikosti menší než 10 cm^2 do 3–6 měsíců. Přesto více než polovina pacientů aplikuje kompresi špatně.

Zásah v časném stadiu CVD aneb jak by stav vypadal, kdyby paní Lenka začala s léčbou včas

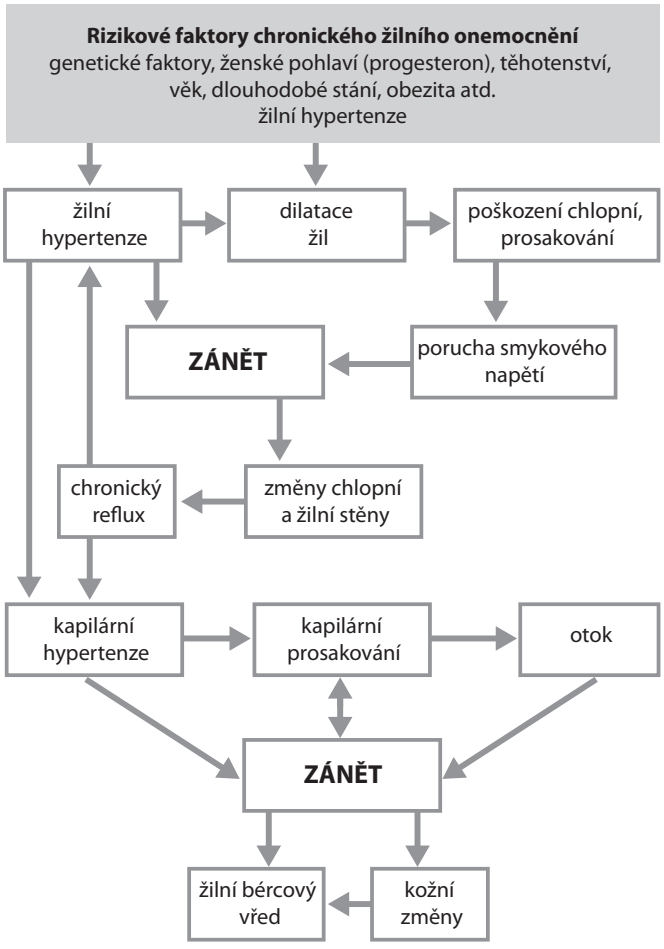
Paní Lenka měla již od dětství sklony k nadváze. V 15 letech se u ní objevily první známky CVD – metličkové varixy pod kolenem, které nijak neřešila. Kolem 25. roku se obtíže zhoršily, zejména v těhotenství, přítomny již byly varixy, objevil se pocit těžkých nohou a otoku. Úlevu přinášela studená sprcha a elevace končetin. Paní Lenka ale nebyla vyšetřena u praktického lékaře ani u specialisty. Posléze jí byla diagnostikována autoimunitní vaskulitida. Pro doporučenou práci úřednice začala ve věku 35 let studovat vysokou školu. Během delšího sezení při učení došlo k progresi projevů CVD. Pacientka popisovala neklidné nohy, otoky, křeče, pálení a svědění kůže.

Časný výskyt prvních známek CVD je velmi dobře doložen. Bochumská studie, zahrnující 740 dětí sledovaných od 10–12 let věku po dobu 20 let každých 5 let pomocí duplexní ultrasonografie, ukázala vznik refluxu až u 20,6 % z nich. Objevil se většinou v období puberty.[20] Bylo také zjištěno, že zhruba u poloviny pacientů s unilaterálními varixy se během pěti let po cévním chirurgickém zákroku rozvine CVD i ve druhé, původně asymptomatické končetině.[21] Český průzkum ukázal, že pacienti s CVD trpí příznaky tohoto onemocnění průměrně 15 měsíců, než něco podniknou. Poté pouze 43 % z nich navštíví lékaře.[1,2] CVD je velmi podhodnocené onemocnění, které je provázeno vysokou morbiditou s 10–15 % pacientů v dlouhodobé pracovní neschopnosti, invaliditou v pokročilejších stadiích a s tím souvisejícími náklady na léčbu.[1,2] Vzhledem k progresivnímu charakteru CVD[22] **pacienti velmi často přicházejí v pokročilém stadiu.**

Postupná progrese CVD vychází ze samotné **patofyziologie onemocnění**, kdy žilní hypertenze a dilatace žil vede ke změnám v proudění krve a smykovému namáhání žilní stěny, rozvíjí se zánět, který vyvolává subjektivní příznaky, ale také kožní změny a nakonec bércové ulcerace. Kromě zánětu se rozvíjí žilní reflux, který je příčinou varixů a otoku, a zároveň podporuje žilní hypertenzi a dilataci žil. Bludný kruh se tím uzavírá (obr. 3)[23].

Pokud by tedy paní Lenka řešila první projevy své CVD již od jejich vzniku, měla by díky dostupné terapii velkou šanci rozvoj pokročilejších stadií výrazně oddálit.

Obr. 3: Patofyziologie chronického žilního onemocnění[23]



Závěr

CVD je podhodnocované chronické progredující onemocnění. Pokročilá stadia, především bércové vředy žilní etiologie významně snižují kvalitu života pacientů, jsou spojena s bolestí, recidivami a vysokými náklady na léčbu. Rozvoji pozdních stadií CVD lze účinně předcházet. Onemocnění je třeba zachytit včas a přesvědčit pacienta ke komplexní terapii zahrnující režimová opatření, zvýšení pohybové aktivity, redukci nadváhy, kompresní léčbu a farmakoterapii. Významné zmírnění projevů a příznaků CVD ve všech stadiích onemocnění prokázala mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce MPFF. Edukační program CVD online přibližuje lékařům předpokládaný průběh chronického žilního onemocnění s rizikem progrese do nejtěžších stadií a ukazuje, jaký přínos může mít správně vedená léčba zahájená v různých fázích jeho přirozeného vývoje.

Literatura

1. Zimolová, P. Aktuální stav manifestace, diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění u pacientů léčených specialisty v ČR – výsledky průřezového průzkumu CVD control. Practicus 19, 2: 18–21, 2020.
2. Vojtíšková, J. Czech Vein Program – výsledky epidemiologického programu. Praktická flebologie 21: 8–13, 2012.
3. Pospíšilová, A., Hakl, M. Bolest dolních končetin – žilní příčiny. Acta Medicinae 8: 3–5, 2016.
4. Strigo, I. A., Bushnell, C. M., Boivin, M., Duncan, G. H. Psychophysical analysis of visceral and cutaneous pain in human subjects. Pain 97, 3: 235–246, 2002.
5. Vital, A., Carles, D., Serise, J. M., Boisseau, M. R. Evidence for unmyeinated C fibres and inflammatory cells in human varicose saphenous vein. Int J Angiol 19, 2: e73–e77, 2010.
6. Nicolaides, A. N., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 37, 3: 181–254, 2018.
7. Kakkos, S. K. Which symptoms are more likely to forecast the evolution of chronic venous disease to the advanced stages? Medicographia 40: 2, 2018.
8. Harrison, M. B., Graham, I. D., Friedberg, E. et al. Regional planning study.

Assessing the population with leg and foot ulcers. Can Nurse 97, 2: 18–23, 2001.
9. Nemeth, K. A., Harrison, M. B, Graham, I. D., Burke, S. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study. Ostomy Wound Manage 50, 1: 34–46, 2004.
10. Hyland, M. E., Ley, A., Thomson, B. Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. J Wound Care 3, 6: 294–298, 1994.
11. Lindholm, C., Bergsten, A., Berglund, E. Chronic wounds and nursing care. J Wound Care 8, 1: 5–10, 1999.
12. Ebbeskog, B., Lindholm, C., Ohman, S. Leg and foot ulcer patients. Epidemiology and nursing care in an urban population in south Stockholm, Sweden. Scand J Prim Health Care 14, 4: 238–243, 1996.
13. EWMA Position Document. Pain and wound dressing change. 2002. (online: https://ewma.org/resources/for-professionals/ewma-documents-and-joint-publications/ewma-position-documents-2002-2008)
14. Collier, M., Hollinworth, H. Pain and tissue trauma during dressing change. Nurs Stand 14, 40: 71–73, 2000.
15. Renner, R., Erfurt-Berge, C. Depression and quality of life in patients with chronic wounds: ways to measure their influence and their effect on daily life. Chronic Wound Care Management and Research 4: 143–151, 2017.
16. Edwards, H., Courtney, M., Finlayson, K. et al. Improved healing rates for chronic venous leg ulcers: pilot study results from a randomized controlled trial of a community nursing intervention. Int J Nurs Pract 11, 4: 169–176, 2005.
17. Augustin, M., Maier, K. Psychosomatic aspects of chronic wounds. Dermatology and Psychosomatics 4, 1: 5–13, 2003.
18. Herber, O. R., Schnepp, W., Rieger, M. A. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. Health Qual Life Outcomes 5: 44, 2007.
20. Schultz-Ehrenburg, U., Weindorf, N., Matthes, U., Hirche, H. Etude épidémiologique sur la pathogénèse des varices. Etude de Bochum I-III [An epidemiologic study of the pathogenesis of varices. The Bochum study I-III]. Phlebologie 45, 4: 497–500, 1992.
21. Kostas, T. I., Ioannou, C. V., Drygiannakis, I et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. J Vasc Surg 51, 4: 900–907, 2010.
22. Tsoukanov, Y. T., Tsoukanov, A. Y., Nikolaychuk, A. Great saphenous vein transistory reflux in patinets with symptoms related to chronic venous disorders but without visible signs (C0s), and its correction with MPFF treatment. Phlebolymphology 22, 1: 18–24, 2015.
23. Zimolová, P. Žilní zánět a hypertenze v klinickém projevu. Kazuistiky v angiologii 6, 2: 17–20, 2019.

MUDr. Júlia Černohorská, Ph.D.
Dermal Centre Mělník
Pražská 103
276 01 Mělník

anotace



Ursula Wilkenshof et al.

Příručka echokardiografie

Překlad 6. vydání

Echokardiografie za posledních několik let prošla velkým rozvojem. Oproti předešlým vydáním se autoři soustředili především na vytvoření přehledu důležitých echokardiografických nálezů, jež se vyskytují v běžné praxi. Monografie je rozdělena do čtyř částí: Echokardiografické vyšetřovací techniky, Klinický obraz onemocnění, Hemodynamické parametry srdce a Normální hodnoty, referenční hodnoty a vzorce. Součástí knihy jsou vizuální podklady v podobě obrázků, schémat a tabulek. Některé kapitoly jsou také obohaceny o vzorce, jako je např. Bernoulliho rovnice. Publikace zároveň umožní čtenářům lepší orientaci díky praktickému rejstříku a seznamu zkratek.

V kapitolách týkajících se vyšetřovacích technik čtenáři naleznou obecné informace ohledně 2D-echokardiografie, 3D-echokardiografie či Dopplerovské echokardiografie. Specifičtější informace o technikách jsou rozepsány v příslušných kapitolách, jako jsou: Techniky k analýze pohybu myokardu, Kontrastní echokardiografie, Zátěžová echokardiografie, Transezofageální echokardiografie…

V části věnované klinickým obrazům onemocnění autoři stručně sepsali patogenezi a symptomatologii srdečních a cévních onemocnění. Do této části byla zahrnuta jak získaná, tak vrozená onemocnění.

V neposlední řadě se autoři zabývali problematikou kontroly funkcí levého a pravého srdce. Jako třešnička na dortu jsou v závěru knihy rozepsány referenční hodnoty a vzorce do přehledných tabulek.

Text je určen především odborníkům z oblasti vnitřního lékařství. Je ideálním pomocníkem pro kardiology, angiology, ale i specialisty dalších odborností např. onkology a pediatry.

GRADA Publishing, Praha, 2022, A5, 336 stran, ISBN 978-80-271-2592-0, cena 637 Kč.
Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Nový portál „CVD ONLINE“ se představuje – mezioborový průvodce léčbou chronického žilního onemocnění

Debora Karetová

V posledních měsících vznikl rozsáhlý projekt **CVD ONLINE** (www.cvdonline.cz), který má za úkol souhrnně a nestranně vzdělávat zájemce o problematiku chronických žilních nemocí. Jeho posláním je posílit znalost příčiny vzniku chronického žilního onemocnění, jeho neblahých důsledků, se zdůrazněním významu časného rozpoznání, a tím možnosti iniciace adekvátní léčby, vysvětlením všech součástí komplexní léčebné strategie, se zdůrazněním významu multioborové spolupráce (praktický lékař – vaskulární specialista/angiolog, dermatolog, cévní chirurg – fyzioterapeut).

Chronická onemocnění žil zahrnují řadu nozologických jednotek – od nekomplikovaných varixů končetin přes stavy otoků na žilním podkladě nebo v kombinaci s působením dalších faktorů, přes kožní změny až po komplikace ve smyslu vzniku žilních ulcerací nebo trombózy povrchových žil. K různorodému projevu této nemoci navíc přistupuje velmi nejednotná symptomatologie nemocných, která nekoreluje přímo s rozsahem nemoci. Nový internetový portál má tedy sloužit k tomu, abychom se lépe vyznali v těchto stavech (které sice na rozdíl od stavů tepenného postižení končetiny neohrožují, na druhou stranu jsou ale spojeny s velkým dyskomfortem postižených). Co tento multioborový akreditovaný kurz a průvodce léčbou obsahuje?

- výukové přednášky jednotlivých odborníků, kteří se podílejí na péči o nemocné s žilními nemocemi – od praktického lékaře, dermatologa, angiologa až po cévního chirurga: celkem 13 přednášek připravilo šest odborníků v dané problematice
- obsahuje také „bonusová“ videa (například na téma „Pěnová sklerotherapie“ nebo video zachycující reálného pacienta v kontaktu s rehabilitační pracovnicí – které ozřejmí, jak vést pacienta k důležitým opatřením životosprávy, k posílení žilně svalové pumpy)
- užitečné je, že každý odborník končí svá sdělení uvedením „minima nutného, co v péči o nemocné s CVD je klíčové“
- vloženy jsou různé dokumenty s možností jejich stažení (Diferenciální diagnostika nejčastějších otoků; 10 rad, jak chránit své žíly; Cvičení jako součást léčby; Rádce v kompresivní terapii a řada dalších)
- speciální oddíly jsou věnovány nejtěžším pacientům („Obtížně se hojící rány žilní etiologie“ a “Chirurgická léčba ulcerací“), ale i pacientům, kteří mají počáteční stadia nemoci a je důležité i u nich zahájit léčbu („Včasná léčba oddaluje progresi onemocnění“)

Tento kurz je ojedinělý svým rozsahem i šíří záběru. Jeho přitažlivost je dána i tím, že je postaven na kazuistice reálné pacientky, se kterou se každý z nás v ordinaci mohl potkat.

Jako odborný garant celého projektu děkuji všem kolegům, kteří se na sestavení kurzu podíleli a věnovali mu velkou péči, jmenovitě: MUDr. Júlii Černohorské, Ph.D., MUDr. Kateřině Márové, MUDr. Petře Zimolové, MUDr. M. Šlaisovi, doc. MUDr. D. Musilovi, Ph.D., MUDr. Sehnalové a Mgr. Pospíšilové.

Také děkuji společnosti Servier, která dlouhodobě podporuje rozmanitou škálu projektů pro odbornou i laickou veřejnost a je i hlavním partnerem tohoto rozsáhlého edukačního kurzu.

Přeji Vám všem, lékařům podílejícím se na péči o nemocné s chronickými žilními chorobami, aby tento pestrý kurz vám odborně pomáhal. Jeho absolvováním lze navíc získat 6 certifikátů a celkem 17 kreditů.

ANGIO 2022

47. angiologické dny s mezinárodní účastí

jak to vidí redakce

- Odborné postřehy
- Onemocnění povrchových žil
- Chronická žilní insuficience a diabetes mellitus
- Ulcerace dolních končetin
- Dabigatran u dětských pacientů s VTE

Ohlédnutí za 47. Angiologickými dny s mezinárodní účastí

Česká angiologická společnost již tradičně využila svého výročního kongresu k tomu, aby ocenila lékařské osobnosti za přínos k oboru angiologie. Letos bylo čestné členství České angiologické společnosti uděleno **MUDr. Kataríně Dostálové, PhD., MPH** (Nemocnice akademika Ladislava Dérera v Bratislavě), **doc. MUDr. Janě Hirmerové, Ph.D.** (Fakultní nemocnice v Plzni), **MUDr. Dušanu Kučerovi, Ph.D., MBA** (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze) a **prof. MUDr. Robertu Staffovi, Ph.D.** (Fakultní nemocnice v Brně).

Na angiologickém kongresu jsou také pravidelně oceněny několika cenami zajímavé publikační počiny uplynulého roku. Autoři ocenění mají poté prestižní povinnost svou publikaci představit přednáškou v úvodu kongresu.

Linhartovu cenu za nejlepší vydanou monografii v roce 2021 obdržela doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D. s kolektivem za knihu *Trombóza a malignita* vydanou v nakladatelství Grada.

Přerovského cenu za nejlepší článek věnovaný problematice žilních onemocnění za rok 2021 obdržel opět kolektiv autorů vedený doc. Janou Hirmerovou, a to za práci publikovanou v časopise *Journal of vascular surgery – Venous and lymphatic disorder* s názvem *Prevalence of cancer in patients with superficial vein thrombosis and its clinical importance*.

Reinišovu cenu, udělovanou autorům do 35 let věku za nejlepší článek v oboru angiologie, získala RNDr. Soňa Kauerová, Ph.D. Oceněná práce s názvem *Statins directly influence the polarization of adipose tissue macrophages: A role in chronic inflammation* byla publikována v časopise *Biomedicines*.

Prusíkova cena je udělována autorům (bez ohledu na věk) za nejlepší článek v oboru angiologie. Za rok 2021 ji za článek *Stimulation $TcPO_2$ testing improves diagnosis of peripheral arterial disease in patients with diabetic foot* otištěný v časopise *Frontiers in endocrinology* získala MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

Svou premiéru a křest měla v rámci výroční konference také nová kniha **MUDr. Martina Holého** věnovaná problematice *Rekurence venózního tromboembolismu*. V rámci samostatného bloku věnovaného této problematice ji spolu s autorem slavnostně „pokřtili“ doc. MUDr. Debora Karetová CSc., doc. MUDr Jana Hirmerová, Ph.D. a MUDr. Jiří Matuška.

Tradiční únorové Angiologické dny jsou nejvýznamnější domácí odbornou angiologickou událostí. Kazuistiky v angiologii byly mediálním partnerem letošních 47. angiologických dnů s mezinárodní účastí a v prvním čísle našeho časopisu jsme přinesli abstrakta velké části přednášek této konference.

V následujícím bloku se vracíme ještě k některým přednáškám a prezentacím, které zazněly na firemních sympoziích a nebyly tak dostupné v online záznamu konference na internetu. Nejedná se o příliš systematický výběr ani snahu zprostředkovat všechna sdělení, spíše výběr zajímavostí, které zaujaly redakci. Snad zaujmou i Vás.

Předsedkyně společnosti doc. MUDr. Debora Karetová, Ph.D. slavnostně zahajuje 47. výroční kongres ČAS



Fotografie: archiv redakce

Čestné členství ČAS přebírá MUDr. Katarína Dostálová, Ph.D.



Fotografie: archiv redakce

Intervenční a konzervativní léčba onemocnění povrchových žil

Ohlédnutí za letošní výroční konferencí ČAS

Letošní sympozium společnosti Zentiva v rámci výroční konference České angiologické společnosti bylo věnováno především problematice onemocnění povrchových žil. MUDr. David Ručka rozebral novinky, které přinesla nejnovější doporučení ESVS pro intervenční i konzervativní léčbu onemocnění povrchových žil dolních končetin. Doc. Debora Karetová, předsedající tomuto sympoziu, připomněla některé významné aspekty farmakoterapie na základě randomizovaných klinických studií, informovala o preskripci venofarmak v této indikaci v ČR a o novinkách v klasifikaci a úhradách těchto léků.

Obr. 1: Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. a MUDr. David Ručka přednášejí o problematice onemocnění povrchových žil



Autor fotografie: Mgr. Karel Vízner

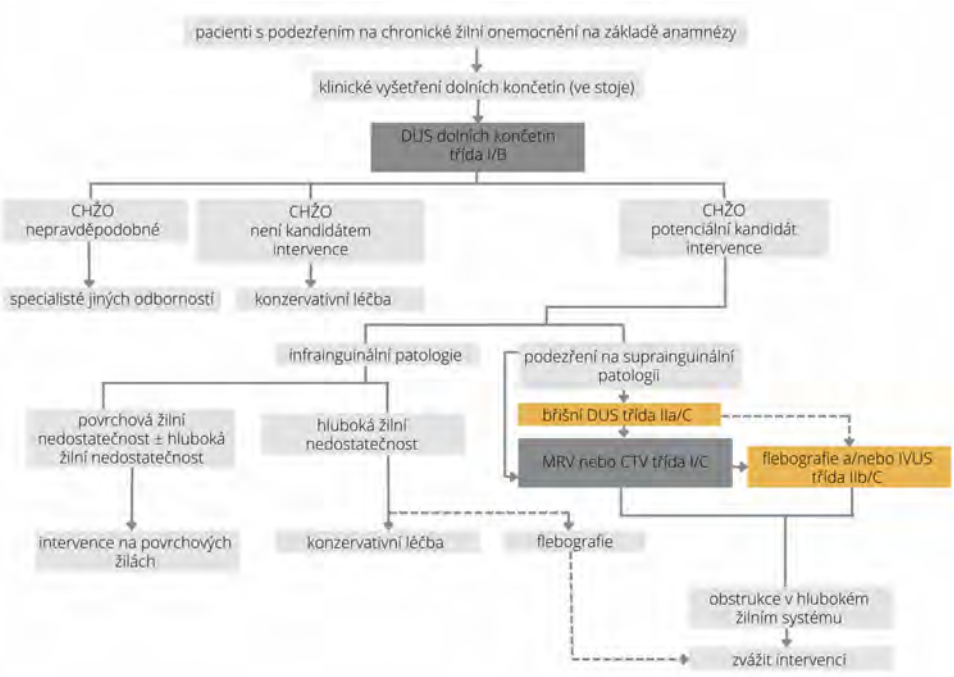
Chronická žilní nedostatečnost je poměrně časté onemocnění. Závažnost projevů je různorodá, kolísá od zdánlivě málo významného, spíše kosmetického problému po bércové vředy, které zásadním způsobem ovlivňují kvalitu života nemocných. Symptomy často nekorelují plně se závažností onemocnění. Řadou lékařů i pacientů mohou být příznaky podceňovány a je obtížné predikovat rychlost rozvoje onemocnění u konkrétního pacienta.

V případě chronického onemocnění povrchových žil dolních končetin se odborné zdroje shodují na potřebě kvalitní anamnézy a podrobného klinické vyšetření pacienta, které by mělo zahrnout také duplexní ultrasonografii, vzít v úvahu rizikové faktory onemocnění i možných komplikací léčby. Velmi potřebné je s pacientem diskutovat jeho očekávání od léčby.[3] Recentně (2022)[4] byly publikovány inovované doporučené postupy léčby chronického žilního onemocnění dolních končetin vydané Evropskou společností cévní chirurgie (ESVS). Změny v těchto doporučeních byly osou přednášky **MUDr. Davida Ručky** na sympoziu společnosti Zentiva v rámci letošní výroční konference České angiologické společnosti.[1]

Guidelines ESVS představily diagram diagnostického a terapeutického postupu u pacientů s podezřením na chronické žilní onemocnění dolních končetin,[1,4] (toto schéma ukazuje obrázek 2), i řadu dalších a navazujících rozhodovacích diagramů (např. k managementu varixů, bércových vředů, onemocnění žil pánevní oblasti ad.).

Údaje o prevalenci křečových žil se často odkazují na dvě významné studie – Edinburgh Vein Study a Bochum Study. Cílem studie Edinburgh Vein Study bylo zjistit prevalenci křečových

Obr. 2: Diagram diagnostického a terapeutického postupu u pacientů s podezřením na chronické žilní onemocnění dolních končetin[1,4]



žil a chronické žilní insuficience (CVI) v obecné dospělé populaci. Účastníky studie bylo 1 566 mužů a žen (18–64 let) náhodně vybraných z 12 ambulancí praktických lékařů v městě Edinburgh. Byla zjištěna prevalence kmenových varixů (adjustovaná k věku) 40 % u mužů a 32 % u žen. Prevalence CVI adjustovaná na věk činila 9 % u mužů a 7 % u žen. Podle očekávání se prevalence varixů (všech kategorií) zvyšovala s věkem.[5] V případě dětí přinesla informace o prevalenci křečových žil Bochumská studie, která dlouhodobě sledovala žáky na 11 středních školách ve městě Bochum (v 5., 9. a 13. třídě a některé z nich i následně) s cílem zkoumat výskyt časných a preklinických stadií křečových žil. Podařilo se prokázat významnou korelaci mezi rodinnou predispozicí a výskytem křečových žil (Bochum III). U dívek převažovaly retikulární varixy a teleangiektázie, u chlapců kmenové varixy, varixy větví a nedostatečnost perforátorů. Varixům předcházel reflux v safénách.[6]

Dr. Roučka ve své přednášce připomněl, že u 57 % pacientů s refluxem v safénách byla v Edinburgh Vein Study zjištěna jeho progrese a vznik kmenového varixu. U třetiny pacientů s varixy se následně vyvinul kožní vřed. V Bochumské studii bylo v případě přítomnosti refluxu detekováno pětileté riziko vzniku varixu na úrovni 30 %. Obě studie tak názorně ukazují, že varixy nejsou banální onemocnění a mají vysokou míru progrese.[1]

Guidelines ESVS klasifikovala svá doporučení (dle vzoru ESC) do tří úrovní – A, B, C a tří tříd – I, IIa, IIb, III. Úroveň doporučení A je založena na výsledcích vícečetných randomizovaných klinických studií či meta-analýz, B na datech jednotlivých randomizovaných klinických studií nebo velkých nerandomizovaných studií a C pak na konsenzu expertů, výsledcích malých a retrospektivních studií a registrů. Třída I u doporučení představuje tvrzení podložené důkazem nebo obecným souhlasem o prospěšnosti, užitečnosti a účinnosti, třída II je vyčleněna pro tvrzení, kde se vyskytují názory ve prospěch i proti prospěchu léčby s tím, že v případě IIa je převaha názorů ve prospěch užitečnosti či účinnosti léčby a v případě IIb je důkaz považován za slabší. Třída III znamená, že existuje konsenzus na tom, že uvedený postup není užitečný nebo účinný. Do rozhodování je však třeba také zohlednit riziko kardiovaskulárního onemocnění a preference pacienta a dopad na kvalitu jeho života.

Tab. 1: Klasifikace CEAP – změny klasifikace v roce 2020[7,8]

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 atrophia blanche corona phlebectatica paraplantaris
třída 5 (C5)	vyhojený žilní bércový vřed
třída 6 (C6) (C6r)	nezhojený žilní bércový vřed rekurentní nezhojený žilní bércový 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)

Doporučení pro intervenční léčbu na povrchových žilách

U pacientů s onemocněním povrchových žil se strategie léčby řídí především klinickými projevy (anamnéza, symptomy) a ultrasonografickým nálezem. Podle nových doporučení ESVS je intervenční léčba na povrchových žilách doporučena již od stadia C2s dle klasifikace CEAP chronického žilního onemocnění (I/B).

V případě žilní nedostatečnosti povrchových žil, které se projeví otokem (C3) **bez přítomnosti** zjevných varixů, je doporučeno přednostně vyloučit jinou etiologii onemocnění (IIa/C).

V případě přítomnosti kožních změn jako důsledku chronického žilního onemocnění (C4–C6) je také shoda na doporučení intervenční léčby (I/C).

Léčbu s užitím endovenózních technik (ať již s flebektomií či bez ní) je doporučeno provádět ambulantně (I/C).

Z hlediska technik ablace safén zmiňují ESVS guidelines řadu postupů. Endovenózní termální techniky ablace zahrnují laserovou ablaci (EVLA), radiofrekvenční ablaci (RFA), endovenózní parní ablaci (EVSA) a endovenózní mikrovlnou ablaci (EVMA). Pro pacienty s nedostatečností vena saphena magna je termální ablace doporučena jako metoda první volby (I/A).

Techniky netermální ablace, zmíněné v doporučení ESVS, zahrnují kyanoakrylátová lepidla (doporučení IIa/A), pěnovou sklerotерapii (IIb/B), mechanicko-chemickou ablaci (IIb/A).

Ligaci + stripping řadí doporučení mezi stále užívané metody, nicméně konstatují vyšší míru komplikací ve srovnání

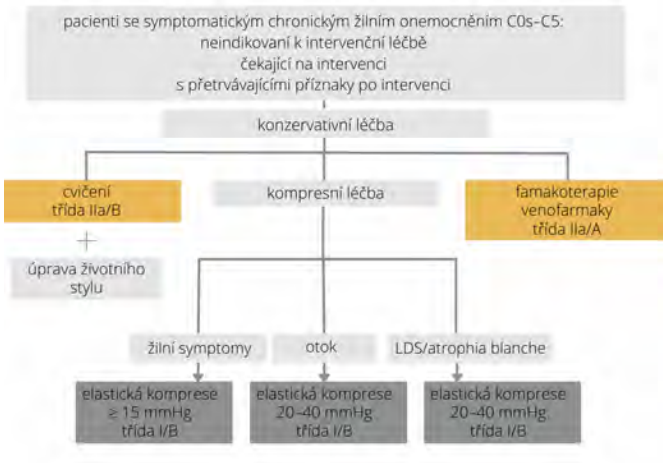
s EVLA (krvácení, modřiny, infekce, parestezie). ESVS ji doporučuje zvážit, pokud není k dispozici možnost endovenózní termální ablace (IIa/A).

V případě intervenčního řešení retikulárních varixů (1–4 mm) je skleroterapie metodou první volby (I/A) a v případě teleangiektázií by měla být zvážena (IIa/A), podobně jako transkutánní laser (IIa/B).

V rámci pointervenční péče je doporučena kompresní terapie (IIa/A u pěnové skleroterapie nebo termální ablace, I/A u strippingu) a ultrasonografická kontrola 1–4 týdny po výkonu (IIa/C).

Konzervativní léčba

Obr. 3: Schéma doporučení konzervativní léčby dle ESVS[1,4]



Konzervativní léčba chronického žilního onemocnění povrchových žil (ve stadiích C0s–C5) zahrnuje cvičení (pohybovou léčbu a úpravu životního stylu), kompresní terapii a farmakoterapii (viz obr. 2). Se silou důkazu IIa/B je konstatováno, že cvičení může redukovat symptomy u pacientů se symptomatickou chronickou žilní nedostatečností. Za významné je pokládáno fyzické cvičení cílené na zvyšování svalové síly dolních končetin a hybnost hlezenního kloubu, rehabilitace, snižování nadváhy, posilování žilně-svalové pumpy, elevace končetin a v neposlední řadě i ovlivnění psycho-sociálních faktorů a deprese.

Kompresní terapie disponuje v případě tohoto onemocnění vysokou silou důkazu (I/B) a je nepominutelnou terapeutickou modalitou u této indikace. Případné kontraindikace kompresní léčby zahrnují ICHDK s ABI pod 0,6 nebo kotníkový tlak pod 60 mmHg, extraanatomický arteriální bypass tunelizovaný v podkoží, závažné srdeční selhání (NYHA IV nebo NYHA III pokud není zajištěno klinické nebo hemodynamické monitorování pacienta), alergii na kompresní materiál nebo závažnou diabetickou neuropatii se senzorickým deficitem nebo mikroangiopatií s rizikem vzniku kožního vředu.

Farmakoterapie má k dispozici několik účinných látek nebo jejich kombinací. Venoaktivní látky s vlivem na symptomy žilní nedostatečnosti uvádí tabulka 1. Jejich podání by mělo být zváženo u všech symptomatických pacientů (bez ohledu na intervenční léčbu) (IIa/A).

Novinky v úhradě venofarmak v ČR

Aktuální novinkou, o které na sympoziu informovala doc. Karetová, je rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv s platností od 1. 3. 2022 vytvořit úhradovou skupinu **bioflavonoidy** (s úhradou z veřejného zdravotního pojištění). Do této skupiny terapeuticky zaměnitelných přípravků tak aktuálně patří léčivé přípravky s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03), fixní kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53) a fixní kombinace léčivých látek rusci extractum siccum, hesperidin methylchalkon a kyselina askorbová (C05CA51). Přípravek Diozen (mikronizovaný diosmin) v balení 180 × 500 mg spolu s dalšími přípravky s obsahem mikronizovaného diosminu, resp. směsi flavonoidů, má stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění adekvátní podmínkám již dříve hrazeného přípravku Detralex, se kterým byl předmětný léčivý přípravek Diozen vyhodnocen jako v zásadě terapeuticky zaměnitelný.

Tab. 2: Přehled hlavních účinků venoaktivních látek na symptomy CVI[1,4]

Symptom	Ruscus extrakt	MPFF (diosmin)	Calcium dobesilat	Extrakt z kaštanu	Hydroxyethyl-rutosidy	Sulodexid
Bolest	+	+	+	+	+	+
Pocit těžkých nohou	+	+	+		+	+
Únava DKK	+		+			
Pocit oteklých DKK	+	+				+
Křeče	+	+	+		+	+
Parestezie	+	+	+			
Svědění			+	+		
Otok DKK	+	+	+	+		

Literatura

1. Ručka, D. Onemocnění povrchových žil. Jak optimálně vést léčbu. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 24.–26. 2. 2022.
2. Karetová, D. Onemocnění povrchových žil. Jak optimálně vést léčbu. Diskuse. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 24.–26. 2. 2022.
3. American College of Phlebology. Practice Guidelines for Superficial Venous Disease, rev020316. (online: https://www.myavls.org/assets/pdf/SuperficialVenousDiseaseGuidelinesPMS313-02.03.16.pdf) [cit. 7. 4. 2022]
4. De Maeseneer, M. G., Kakkos, S. K., Aherne, T. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg 63, 2: 184–267, 2022.
5. Evans, C. J., Fowkes, F. G., Ruckley, C. V., Lee, A. J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men ad women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health 53, 3: 149–153, 1999.
6. Schultz-Ehrenburg, U., Weindorf, N., Matthes, U., Hirche, H. Etude épidémiologique sur la pathogénèse des varices. Etude de Bochum I-III. Phlebologie 45, 4: 497–500, 1992.
7. 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.
8. 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.

Chronická žilní insuficience a diabetes mellitus

Problematika chronické žilní insuficience byla v rámci 47. angiologických dní (Praha, 24.–26. 2. 2022) náplní řady přednášek a sympozií. V rámci sympozia podporovaného společností Pierre Fabre Medicament jsme měli možnost nahlédnout na problematiku z pohledu koincidence chronické žilní insuficience a diabetes mellitus. Tomuto tématu se věnovala MUDr. Vladimíra Fejfarová.

Chronická žilní insuficience je onemocnění s významným socioekonomickým a zdravotním dopadem. V obecné populaci je udáván její výskyt s četností 5–50 % a její nejtěžší forma (bércové vředy) pak přibližně u 1 %. Jde o progredující onemocnění s výrazným dopadem na kvalitu života pacientů.

Nejčastější subjektivní příznaky zahrnují diskomfort, bolest, pocit tíhy, únavy a napětí, svědění, pálení a neklid nohou. Příznaky se zvýrazňují v teple, před menstruací a ve stoje. Naopak v chladu a při elevaci končetin se intenzita příznaků snižuje. Žilní klaudikace jsou důsledkem závažné obstrukce žilního toku. Pocit tíhy a napětí je často důsledkem otoku končetiny, ale může se vyskytnout i bez něj.

Komplikace a projevy pokročilejší žilní nedostatečnosti představují nejběžněji edém a změny pigmentace, křečové žíly, dále se můžeme setkat s corona phlebectatica, atrophia blanche, ekzematózní dermatitidou, ulceracemi a lipodermatosklerózou.

Mezi rizikovými faktory najdeme věk, dědičnost, ženské pohlaví, obezitu, nedostatek pohybu, těhotenství, dlouhé stání. Klinickým korelátem je vznik žilní hypertenze, která může vznikat v důsledku refluxu pro nedomykavost žilních chlopní v hlubokém či povrchovém systému, obstrukce žilního řečiště s omezením žilního návratu (po proběhlých flebotrombózách či mechanických obstrukcích) nebo selháváním svalové pumpy (imobilita, vysoká obezita).

Klasifikace CEAP je důvěrně známa všem specialistům, stejně jako skutečnost, že subjektivní vnímání tíže onemocnění ne vždy koreluje se stupně onemocnění. V diagnostice je zásadní anamnéza, fyzikální vyšetření, duplexní ultrasonografie, pletysmografie žilního systému, využívá se ale i řada doplňkových postupů.

Chronická žilní insuficience a diabetes

Řada rizikových faktorů je společná pro chronickou žilní insuficienci i diabetes mellitus. Pojítkem těchto onemocnění je nadváha a obezita, nezdravý životní styl, genetické faktory...

U diabetiků je přítomen prokoagulační stav, prozánětlivé změny, poruchy struktur kolagenu a pojiv a navíc změny žilní stěny indukované chronickou hyperglykemií. Tyto změny zasahují jak makroskopickou (inkompetence či zkrácená doba plnění žilního systému, snížení venózního výdeje), tak mikroskopickou úroveň (poškození vasa vasorum, poškození mikrocirkulace při tzv. kapilární ischemii).

Prokoagulační stav je reprezentován abnormalitami ve smyslu zvýšené viskozity, zvýšené agregability trombocytů, změn elasticity erytrocytů, zvýšeného poškození endotelu, zvýšení inhibitoru plazminogenového aktivátoru (PAI-1) ad.

Hyperglykemie způsobuje zvýšenou adhezi leukocytů k endotelu a následné uvolnění proteolytických enzymů, zvýšení oxidativního stresu a akceleraci vzniku zánětu.

Hyperglykemie u diabetiků také vede ke zvýšení syntézy proteinů extracelulární matrix, většímu podílu kolagenu ve stěně cév s důsledkem vzniku lipodermatosklerózy. Pokud pacient trpí současně žilní insuficiencí a diabetes mellitus, mohou být trofické změny akcentovány.

64 % resp. 70,7 % pacientů s diabetem má inkompetenci hlubokého žilního systému (na levé resp. pravé noze) a 42,7 % resp. 49,3 % diabetiků mělo redukovaný žilní refiling time (levá resp. pravá noha).[4]

Epidemiologickou studii, která měla za cíl určit incidenci diabetu u pacientů s chronickou žilní insuficiencí a jejich compliance, provedli v rámci Kliniky transplantační chirurgie a angiologické ambulance v pražském IKEM. Její výsledky blíže představila MUDr. V. Fejfarová.[1,6] Do studie bylo konsekutivně zařazeno 197 pacientů s chronickou žilní insuficiencí. Diabetes mellitus se vyskytoval u 17,8 % těchto nemocných (95% CI 12,7–23,9, $p < 0{,}0001$), což odpovídá vyššímu výskytu oproti prevalenci diabetu v obecné populaci. Sledovaní pacienti byli průměrného věku 65,3 ± 12,6 roku, 55,8 % mužů a s průměrným BMI 28,6 ± 4,6 kg/m^2. Skupina pacientů s diabetem a chronickou žilní insuficiencí byla v průměru starší než pacienti s CHŽI bez diabetu. V rámci studie podstoupili všichni nemocní klinické vyšetření, duplexní ultrasonografii a dotazníkové šetření. U diabetiků zjistili autoři studie častější koincidenci ICHDKK, nicméně pokročilá stadia (CEAP 5 a 6) nebyla významně častější u diabetiků než u nediabetiků. Stejně tak nebyl signifikantně rozdílný u diabetiků a nediabetiků výskyt komplikací, jako je hluboká žilní trombóza, tromboflebitida či varikoflebitida.[1,6]

Se změnami v mikrocirkulaci se setkáváme u všech pacientů s chronickou žilní insuficiencí, prokázáno bylo zmenšení počtu kapilár a jejich morfologické změny, snížení $TcPO_2$ v kůži, zvýšení permeability kapilár pro nízkomolekulární látky, sníženou cévní rezervu.[1,5] Tyto změny se lineárně prohlubují s tíží chronické žilní insuficience. U diabetiků k těmto změnám můžeme přidat i zrychlení průtoku kapilárami (a tím i přetížení a morfologické změny) v důsledku hyperglykemie. Neuropatie pak vede ke kapilární ischemii (jejich obtékáním).

Terapie CHŽI u diabetiků

Terapie chronické žilní insuficience u diabetiků je obdobná jako u nediabetiků. Je třeba přihlížet ke specifickým změnám cirkulace u diabetiků, zohlednit častější výskyt ICHDKK i nutnost kompenzace dysglykemie. Také hojení ran může být v případě

dysglykemie zpomaleno a komplikováno a náchylnost k infekci zvýšena. V samotné léčbě chronické žilní insuficience jsou pak zásadní, stejně jako u nediabetiků, režimová opatření, farmakoterapie a komprese a v rámci konzervativního přístupu. Obdobné jsou i možnosti chirurgické a endovaskulární léčby.

Cyclo 3 Fort u pacientů s žilní insuficiencí

V rámci sympozia byl významný prostor věnován i přípravku Cyclo 3 Fort.

Klasifikace venofarmak zahrnuje několik skupin přípravků a třídění kombinuje jejich chemickou strukturu a původ (přírodní, semisyntetické a syntetické). Jde o alfa-benzopyrony (kumarin) a gama-benzopyrazony (flavonoidy, tj. diosmin, hesperidin, rutin, rutosidy), saponiny (escin, extrakt z Ruscus aculeatus), rostlinné extrakty (např. z Ginkgo biloba, quercetin, antokyany aj.) a syntetické látky (kalcium dobesilát, benzaron, naftazon, tribenosid).[7–11]

Cyclo 3 Fort je přípravek, který kombinuje Ruscus extrakt, hesperidin a kyselinu askorbovou. Indikován je k léčbě symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestezie dolních končetin a křeče v lýtku) a k symptomatické léčbě hemoroidů.[12] Extrakt z Ruscus aculeatus obsahuje ruskogenin, saponiny a flavonoidy. Ovlivňuje žilní tonus a má antiedematické působení díky snížení kapilární permeability.[2,11] Jednotlivé složky působí synergicky, popsán byl i lymfotonický účinek.[2]

Metaanalýza 25 randomizovaných klinických studií, ve kterých byl hodnocen přípravek Cyclo 3 Fort, a které společně sledovaly více než 10 000 pacientů, prokázala že tento přípravek významně snižuje intenzitu bolesti, křeče a parestezie. Signifikantně oproti placebu poklesla i žilní kapacita.[13] V řadě studií bylo pozorováno také zmenšení otoku a snížení obvodu kotníku a lýtka. Významný pokles symptomatologie chronické žilní insuficience ukázala např. také prospektivní otevřená klinická studie provedená v ambulantní péči. Na základě kombinace kapilaroskopického a klinického hodnocení prokázali na vzorku 124 pacientů významné ovlivnění symptomů pomocí Cyclo 3 Fort. Během dvou týdnů bolest poklesla ze 79 % na 20 %, pocit tíhy z 85 % na 12 %, křeče ze 74 % na 8 % a otoky z 82 % na 14 % a během osmitýdenní sledování se příznaky dále snižovaly.[13]

V českém prostředí máme k dispozici výsledky studie SEVEC, které byly publikovány v roce 2020. Otevřené šestiměsíční klinické sledování vedené v Trombotickém centru VFN Praha hodnotilo komplexní účinnost terapie venofarmakem Cyclo 3 Fort z pohledu změn laboratorních hemokoagulačních a prozánětlivých parametrů a klinických projevů u pacientů s chronickou žilní insuficiencí.[14]

Hodnoceno bylo 125 pacientů s chronickou žilní nedostatečností se symptomy do C3 CEAP. Primárně byla testována změna klinického obrazu CHŽI dle CEAP, vč. obvodu kotníku, lýtka a stehna. Součástí bylo i sledování, jak terapie ovlivní kvalitu života pacientů (dotazníky). Sekundárně byly vyhodnoceny změny v zánětlivých a hemokoagulačních parametrech u těchto pacientů.[14]

Léčba vedla ke zmenšení otoku kotníků (o 1,1 cm obvodu), lýtek (1,2 cm) a stehen (1,4 cm). Závažnost všech významných sledovaných symptomů CHŽI, tedy bolesti, otoku, napětí a pocitu těžkých a neklidných nohou, významně poklesla již po třech měsících léčby. Pacienti udávali významné zlepšení kvality života již po prvním měsíci léčby. Zaznamenán byl pokles hladin fibrinogenu, CRP a hladin FVIII.[14]

Literatura

1. Fejfarová, V. Chronické žilní onemocnění u pacientů s diabetes mellitus. Přednáška. 57. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 24.–26. 2. 2022.
2. Slíva, J. Fixní kombinace Cyclo 3 Fort v léčbě CVI. Klin Farmakol Farm 29, 1: 39–42, 2015.
3. Kvasnička, T. Sledování klinického efektu venofarmaka Cyclo 3 Fort u pacientů s žilní insuficiencí (studie SEVEC). Profi Medicína 5, 9: 2–7, 2020.
4. Mani, R., Yarde, S., Edmonds, M. Prevalence of deep venous incompetence and microvascular abnormalities in patients with diabetes mellitus. Int J Low Extrem Wounds 10, 2: 75–79, 2011.
5. Jünger, M., Steins, A., Hahn, M., Häfner, M. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). Microcirculation 7, 6 Pt2: S3–12, 2000.
6. Fejfarová, V., Roztočil, K., Svědínková, A. et al. The relationship between chronic venous insufficiency and diabetes mellitus. Int Angiol 36, 1: 90–91, 2017.
7. Hofírek, I. Chronická žilní nedostatečnost a venofarmaka. Interní Med 11, 6: 288–290, 2009.
8. Karetová, D., Bultas, J. Postavení venotonik v léčbě chronické žilní insuficience. Remedia 17, 3: 263–269, 2007.
9. Ramelet, A. A. et al. Phlebology. Elsevier, 2008.
10. Ambrózy, E., Čelovská, D. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu chronického žilového ochorenia dolných končatín. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS. Bratislava. ISBN 978-80-974014-0-5.
11. Venofarmaka. Farmakoterapeutické informace 2009, 6: 1–4, 2009.
12. Cyclo 3 Fort 150 mg/150 mg/100 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 8. 5. 2022]
13. Boyle, P., Diehm, C., Robertson, C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol 22, 3: 250–262, 2003.
14. Kvasnička, T., Hellerová Zemanová, I., Hořejší, B. et al. Sledování klinického efektu venofarmaka Cyclo 3 Fort u pacientů s žilní insuficiencí (studie SEVEC). Profi medicína 5, 18–19: 9–13, 2020.

Ulcerace dolních končetin

Rána je v chirurgickém pojetí porušením integrity tělesného krytu. Kožní vřed (ulkus) je pak ztráta kůže v celém jejím rozsahu zasahující do podkoží. Kožní vředy a ulcerace vznikají většinou v důsledku místních poruch trofiky tkání (angiopatie, neuropatie, lokální působení tlaku, projev celkového onemocnění), případně rozpadem zánětlivého nebo nádorového ložiska. Prevalence výskytu kožního vředu ve vyspělých zemích je cca 1–2 %.[2]

Mezi nejčastější rizikové faktory vzniku kožních ulcerací na nohou patří ischemie, žilní hypertenze, senzomotorická neuropatie, zvýšený tlak na plosku nohy (např. při hyperkeratózách na ploskách), změny v biomechanice nohy (omezená pohyblivost kloubů), muskuloskeletální deformity a pochopitelně i infekce, věk, obezita a nedostatek pohybu.[2]

Léčba ran je multioborovou záležitostí a chronická rána by měla být posuzována společně odborníky různých specializací, tedy nejen chirurgem (angiochirurgem), ale také angiologem, diabetologem (v případě ran u diabetiků), dermatologem a výživovým specialistou.[2]

Etiologie chronických ran na dolních končetinách je různorodá, nicméně převažují defekty žilní etiologie. Rozlišujeme několik významných skupin ran dle etiologie:

1. bércové vředy venózní etiologie (jeden z projevů chronické žilní nedostatečnosti),
2. arteriální kožní vředy (projev pokročilé ICHDK),
3. dekubity,
4. neuropatické kožní vředy,
5. kožní vředy při lymfedému,
6. ulcerace v důsledku autoimunitních onemocnění a vaskulitid,
7. exulcerované maligní nádory (ev. ulcerace při aktinoterapii),
8. popáleniny III. stupně,
9. pooperační a posttraumatické rány hojící se per secundam.

Vždy je však třeba se na nehojící se ránu dívat jako na důsledek jiného závažného a většinou chronického onemocnění.

V poslední době je diskutována i smíšená arterio-venózní ulcerace (arterial-venous lower extremity disease, AVLED). Podle různých zdrojů je příčinnou vředu u 10–26 % pacientů s ulceracemi na dolních končetinách. Tepenné onemocnění reprezentuje chybějící pulzace na chodidlech, index ABI pod 0,9 a alespoň jedna arteriální stenóza nad 50 %, žilní insuficienci pak charakteristický klinický nález, reflux zjištěný při duplexní ultrasonografii nebo trombus v hlubokém či povrchovém žilním systému.[4,5]

Typický bércový vřed (ulcus cruris) je důsledkem chronické žilní nedostatečnosti jež vede k žilní hypertenzi. Příčinami žilní hypertenze mohu být nedomykavost chlopní, obstrukce venózního odtoku a poruchy mechanismu svalové pumpy. Vysoký posturální tlak v žilách vede k poruše mikrocirkulace, což může mít po čase za důsledek trofické změny na kůži a v podkoží, změny pigmentace, otoky a fibrotizaci podkoží, jizvení a případně i vznik bércového vředu. Dobrým klinickým markerem vysokého rizika vzniku kožních změn a rozvoje bércového vředu je corona phlebectatica (v aktualizované klasifikaci CEAP označena jako třída C4c). Vzniku bércového vředu často předchází vznik lipodermatosklerózy, tedy chronický zánět s fibrózou podkožního tuku (C4b).

Pro žilní bércový vřed je typická střední až silná ranná sekrece, umístění v oblasti vnitřního kotníku, navalité okraje a tonická spodina rány bez nekróz. V okolí rány je tuhý otok a hyperpigmentace. Vředy vznikající jako důsledek posttrombotického syndromu jsou často cirkulární. V okolí dlouhotrvajících bércových vředů může v důsledku poruchy žilního systému (resp. neadekvátní kompresivní léčby) vzniknout tzv. flebolymfedém.

V terapii bércového vředu jako typického příkladu chronické rány platí, že je třeba krom využití vhodné lokální terapie řešit i příčinu vředu, kterým je většinou chronická žilní insuficience. K dispozici máme režimová opatření vč. redukce nadváhy a obezity, kompresní terapii a flebotonika. Použití těchto opatření může zvrátit či zastavit probíhající zánětlivý proces a přispět ke zhojení bércového vředu.[2]

Literatura

1. Stryja, J. Repetitorium hojení ran 2. GEUM: Semily, 2011.
2. Chochola, M. Ulcerace dolních končetin. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastní. Praha, 24.–26. 2. 2022.
3. Harding, J. P., Hedayati, N. Challenges of treating mixed arterial-venous disease of lower extremities. J Cardiovasc Surg (Torino) 62, 5: 435–446, 2021.
4. Treiman, G. S., Copland, S., McNamara, R. M. et al. Factors influencing ulcer healing in patients with combined arterial and venous insufficiency. J Vasc Surg 33, 6: 1158–1164, 2001.
5. Hedayati, N., Carson, J. G., Chi, Y.-W. et al. Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: a review. Vasc Med 20, 5: 479–486, 2015.

Dabigatran u dětských pacientů s VTE

Postřehy ze sympozia

Sympozium společnosti Boehringer Ingelheim na letošní výroční konferenci České angiologické společnosti bylo věnováno především terapii žilní trombózy u dětí. Obě přednášející na sympoziu doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. a MUDr. Ester Zápotocká na úvod své prezentace představily kazuistiky dětských pacientů s VTE ze své praxe. Systematická část přednášek pak byla věnována obecně problematice žilní tromboembolie u dětí a možnostem užití dabigatranu v léčbě VTE a prevenci recidivujících VTE u dětí

U dětí není žilní tromboembolie častá. V drtivé většině je omezena na dětské pacienty v závažném zdravotním stavu, nejčastěji onkologicky nemocné na chemoterapeutické léčbě, po velkém chirurgickém zákroku, se závažnými infekcemi, nefrotickým syndromem či systémovým autoimunitním onemocněním.[15] Většina případů VTE je tak zaznamenána u hospitalizovaných pacientů a 95 % příhod je provokovaných.[1,11,17,24]

V rozvinutých zemích je roční incidence TEN u dětí 0,07–0,49 na 10 000 osob, tedy asi 20–100× 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.[15,21]

Tromboembolismus v dětském věku je velmi závažnou komplikací, registry ukazují přímou mortalitu u 3 % dětských pacientů. Nicméně vzhledem k okolnostem dalších přibližně 16 % těchto pacientů umírá na primární nemoc (v souvislosti s níž nebo s jejichž léčbou byla provokována tromboembolická příhoda). Riziko rekurence je udáváno v rozmezí 10–15 % a riziko vzniku posttrombotického syndromu je také vysoké.[18]

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 nově také některá přímá antikoagulancia, mj. dabigatran.[10,18,25] Léčba akutní TEN u novorozenců by měla probíhat šest týdnů až tři měsíce, u ostatních dětí 3–6 měsíců.[27]

U trombózy na dolních končetinách je incidence posttrombotického syndromu u dětí 46,3 % u trombóz spojených s centrálním žilním katetrem a 62,5 % u DVT neasociované s centrálním žilním katetrem (CŽK). Nejčastějšími projevy posttrombotického syndromu na dolních končetinách u dětí jsou zvětšení obvodu končetiny, kolaterální cévy, bolest a otoky.[4] DVT horních končetin představuje přibližně 30–50 % všech hlubokých žilních trombóz u dětí. Incidence posttrombotického syndromu na horních končetinách pak je udávána ve výši 49 % u DVT asociované s CŽK a dokonce až 87 % u DVT neasociované s CŽK.[3]

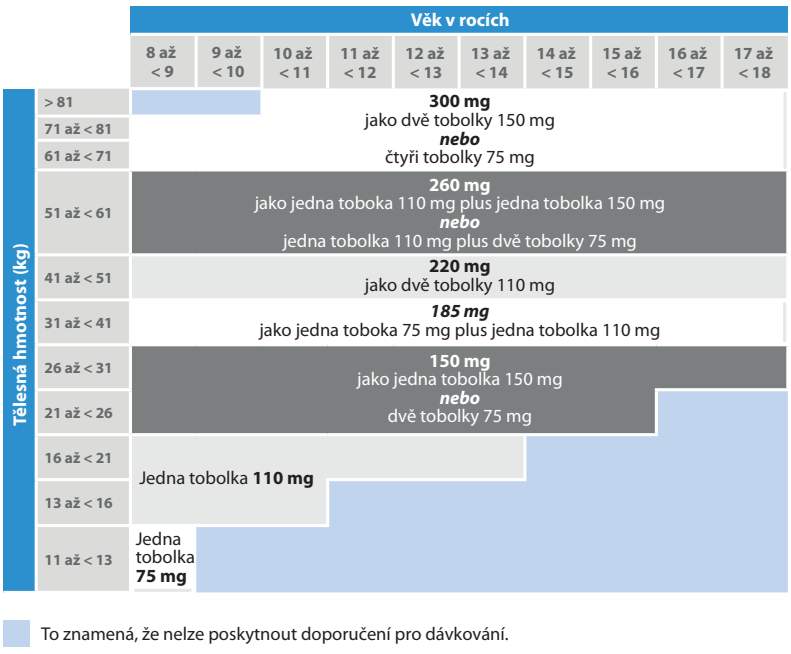
Přímá orální antikoagulancia (DOAC) jsou v léčbě VTE a prevenci jejích recidiv novou terapeutickou možností. Mezinárodní guidelines ještě čeká v tomto ohledu aktualizace.[16–18]

Oproti stávající léčbě, reprezentované heparinem, nízkomolekulárním heparinem a warfarinem, nabízejí léčbu, kterou není třeba aplikovat injekčně, nevyžaduje pravidelnou monitoraci ani nepřinášejí významná dietní omezení, což vše jsou atributy stávající léčby, které významně omezují adherenci dětských pacientů k léčbě. Podle některých výzkumů jen asi 10–20 % dětských pacientů je schopno udržet INR v terapeutickém rozmezí při monitoraci jednou za 4 týdny.[26]

MUDr. Zápotocká ve své přednášce zdůraznila, že extrapolace principů léčby přímými orálními antikoagulancii dětí ze zkušeností s dospělými pacienty není vždy možná. Důvodem jsou vysoké rozdíly mezi incidencí a patofyziologií u obou skupin pacientů, odlišná fyziologie koagulačního systému (zejména u nejmladších dětí) i různý klinický průběh onemocnění.[26] I to bylo motivem pro přípravu studie DIVERSITY. I díky výsledkům této studie je dabigatran indikován také k léčbě VTE a prevenci recidivujících VTE u dětských pacientů (od narození do 18 let věku).[20]

Studie DIVERSITY byla designována jako non-inferioritní studie s cílem srovnat bezpečnost a účinnost podání dabigatranu u dětských pacientů s potvrzenou VTE vůči standardní terapii. Tu představovalo podávání nízkomolekulárních heparinů, nefrakcionovaného heparinu, nebo fondaparinuxu.[7,8,9]

Obr. 1: Dávkovací schéma přípravku Pradaxa pro děti od 8 let věku[20,28]



Tab. 1: Výsledky studie DIVERSITY[7–9]

	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 %)	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

Jednalo se o mezinárodní a multicentrickou (65 center ve 26 zemích), randomizovanou, kontrolovanou klinickou studii. Děti (ve věku do 18 let) s akutní žilní trombózou, kteří vyžadovali alespoň tříměsíční léčbu antikoagulancii, byli po úvodní parenterální léčbě (5–21 dní) randomizováni v poměru 1 : 2 k léčbě standardní terapií nebo dabigatranem.[7,8,9]

Dabigatran byl podáván v dávkovacím režimu vztaženém k věku a hmotnosti pacienta. Pro děti od 8 let věku jsou v aktuálním souhrnu údajů o přípravku i v edukačních materiálech výrobce k dispozici dávkovací schémata pro užití tobolek přípravku. Ukázku tohoto schématu naleznete na obr. 1. Pro mladší děti jsou k dispozici jiné lékové formy dabigatranu.

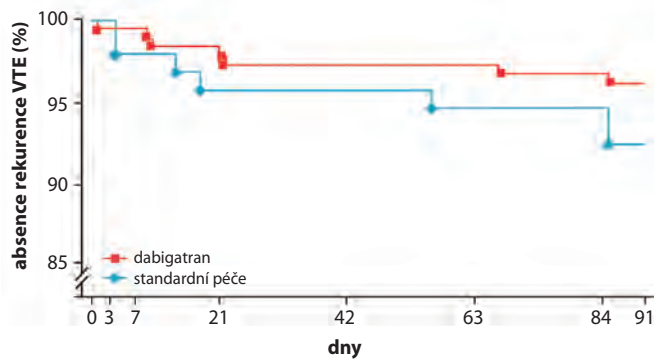
Primárním cílem byl stanoven podíl dětí, které dosáhnou kompletní regrese trombu, bez rekurence VTE a bez úmrtí v souvislosti s žilním tromboembolismem. Bezpečnostní cíle zahrnovaly především riziko krvácení a farmakokinetické a farmakodynamické vztahy.[7,8,9]

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. Byla tak potvrzena non-inferiorita efektivity léčby ($p < 0{,}0001$).[7,8,9]

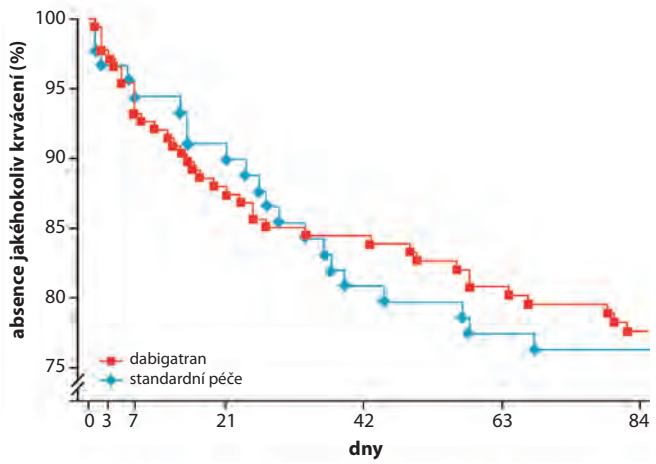
Krvácení při léčbě bylo potvrzeno u 24 % dětských pacientů na standardní terapii a u 22 % pacientů na dabigatranu (HR 1,15, 95% CI 0,68–1,94, p = 0,61), incidence závažného krvácení byla srovnatelná v obou skupinách (2,2 % vs. 2,3 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 20 % pacientů na standardní 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.

Ve studii DIVERSITY bylo dosaženo non-inferiority dabigatranu a standardní terapie. Dabigatran prokázal nižší míru rizika recidivy TEN, výraznější regresi trombu a srovnatelné riziko krvácení oproti standardní léčbě. Současně ale DOAC nemají nevýhody stávající standardní terapie. Významnou výhodou dabigatranu je možnost perorálního podání i skutečnost, že není třeba pravidelná monitorace a stravovací omezení. Autoři studie konstatovali, že dabigatran je vhodnou alternativou ke standardní terapii jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti léčby VTE u dětí.[7–9]

Obr. 2: Výsledky studie DIVERSITY – rekurence[7]



Obr. 3: Výsledky studie DIVERSITY – krvácení[7]



Dabigatran u dětí v sekundární prevenci

23,2 % dětí sledovaných ve studii DIVERSITY mělo trombofilii. I u této podskupiny pacientů bylo dosaženo non-inferiority výsledků dabigatran 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 zahrnula děti s potvrzenou diagnózou VTE a přetrvávajícím rizikovým faktorem VTE. Status trombofilie byl potvrzen podle lokálních definic v denominaci příslušného centra.[5,6]

Ve studii tak bylo sledováno 203 dětí ve věku od 3 měsíců do 18 let léčených standardní terapií alespoň tři měsíce nebo které absolvovaly léčbu v rámci studie DIVERSITY a měly přetrvávající rizikový faktor VTE. Děti dostávaly dabigatran po dobu až 12 měsíců (nebo méně, pokud byl odstraněn vyvolávající rizikový faktor). Medián sledování činil 36,3 týdne.[5,6]

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.[5,6]

Výsledky studie DIVERSITY i navazujících studií a analýz ukázaly příznivý bezpečnostní profil dabigatranu i u dětí v sekundární prevenci. V případě dětských pacientů s trombofilií byla prokázána účinnější regrese trombu při užití dabigatranu než u pacientů léčených standardní terapií.

Literatura

1. Andrew, M., David, M., Adams, M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 83, 5: 1251–1257, 1994.
2. Avila, L., Amiri, N., De, R. et al. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. Blood Adv 5, 19: 3737–3747, 2021.
3. Avila, M. L., Duan, L., Cipolla, A. et al. Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. Blood 124, 7: 1166–1173, 2014.
4. Avila, M. L., Pullenayegum, E., Williams, S. et al. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. Blood 128, 14: 1862–1869, 2016.
5. Brandão, L. R., 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: 491–504, 2020.
6. 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.
7. Healton, 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.
8. Healton, J., Brandão, L. R., Luciani, M. et al. Dabigatran etexilate in children with venous thromboembolism: results of the open-label, pahse IIb/III, randomised Diversity clinical trial. Blood 136, Supl. 1: 24–25, 2020.
9. Healton, 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 do 2 years – results of the DIVERSITY trial. OC 12.1. ISTH Virtual Congess, 12.–14. 7. 2020. (online: https://www.professionalabstracts.com/isth2020/iplanner/#/presentation/4941) [cit. 27. 11. 2021]
10. 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]
11. Chan, A. K. C., Monagle, P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 439–443, 2012.
12. Chan, A., Lensing, A. W. A., Kubitza, D. et al. Clinical presentation and therapeutic management of venous thrombosis in young children: a retrospective analysis. Thromb J 16: 29, 2018.
13. Karetová, D. Kazuistika. Mladá nemocná s recidivující žilní trombózou. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastí. Praha, 24.–26. 2. 2022.
14. 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.
15. Mahajerin, A. Croteau, S. E. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism. Front Pediatr 10, 5: 68, 2017.
16. 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.
17. Monagle, P., Chan, A. K. C., Goldenberg, N. A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 141, Suppl. 2: e737S–e801S, 2012.
18. Monagle, P., Newall, F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018, 1: 399–404, 2018.
19. 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]
20. Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky. Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky. Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 6. 5. 2022]
21. Raffini, L., Huang, Y.-S., Witmer, C., Feudtner, C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics 124, 4: 1001–1008, 2009.
22. Raffini, L., Trimarchi, T., Beliveau, J., Davis, D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. Pediatrics 127, 5: e1326–e1332, 2011.
23. Safety of dabigatran etexilate in blood clot prevention in children. NCT02197416. ClinicalTrials.gov (online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02197416)
24. Sandoval, J., Sheehan, M. P., Stonerock, C. E. et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. A. J Vasc Surg 47, 4: 837–843, 2008.
25. Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P. et al. (eds.) Farmakologie. Praha: Grada, 2018.
26. Zápotocká, E. Dabigatran v léčbě žilní tromboembolie – i u dětských pacientů. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastí. Praha, 24.–26. 2. 2022.
27. Žilní trombóza u dětí a nové možnosti léčby. Kazuistiky v angiologii 8, 3–4: 41–44, 2021.
28. Pradaxa. Doporučení pro předepisující lékaře pro pediatrické použití. Edukační materiály. (online: www.boehringer-ingelheim.cz) [cit. 6. 5. 2022]

Výživa při onemocnění jater

Karolína Hlavatá
OB klinika, Praha

Játra plní v těle celou řadu důležitých funkcí, což z nich činí velmi důležitý orgán. Udává se, že nejméně 22 jejich funkcí je pro náš život zcela nezbytných. Zdaleka se tedy nejedná pouze o jejich detoxikační úlohu, jak se mnozí domnívají. Játra mohou být poškozena infekcí (hepatitidy, mononukleóza), nádory (nejčastěji se jedná o tzv. hepatocelulární karcinom), chemickými látkami či plísněmi, léky (např. paracetamolem), alkoholem a také nesprávným životním stylem. Právě na souvislost mezi životním stylem a onemocněním jater se zaměříme v dnešním příspěvku.

Co víme o játrech?

Játra jsou metabolicky nejaktivnějším orgánem, který se nachází v pravé horní části dutiny břišní. V dospělosti váží okolo 1,5 kg a každou minutu jimi proteče 1,5 litru krve.

Jaké jsou funkce jater?

- udržování hladiny krevního cukru (glykemie),
- tvorba cholesterolu,
- β-oxidace mastných kyselin (to je proces, při kterém jsou mastné kyseliny štěpeny za tvorby energie),
- přeměna glukózy a aminokyselin na tuk,
- přeměna aminokyselin na bílkoviny,
- detoxikace látek, které jsou již pro tělo nepotřebné a/nebo škodlivé či dokonce jedovaté,
- tvorba žluči,
- rezervoár krve a zásobárna železa,
- sklad vitaminů A, D a B12,
- termoregulační funkce (Díky vysoké aktivitě jater je v nich teplota 41 °C a teplo je odtud pomocí krve rozváděno do ostatních částí těla.)

Kdo je nejvíce ohrožen onemocněním jater?

Jako nejčastější příčina poškození jater byla dlouho udávána hepatitida C. Vzhledem ke stoupajícímu výskytu obezity se však do popředí dostává nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease). Prevalence NAFLD se celosvětově pohybuje v dospělé populaci mezi 17–46 %, v evropské populaci se udává prevalence 25 %.

NAFLD zahrnuje celé spektrum patologických stavů lišících se svou závažností. Označení nealkoholová je užíváno proto, že nemocný buď nepije alkohol vůbec, nebo jen relativně málo (u mužů to znamená maximálně 40 g alkoholu denně, pro představu to jsou 2 velká 10° piva nebo necelé 3,5 dcl vína).

Nealkoholová tuková choroba jater se považuje za součást nebo dokonce přímou jaterní manifestaci metabolického syndromu. Společným jmenovatelem metabolického syndromu a NAFLD je nepoměr mezi příjmem a výdejem energie, což vede k nadměrnému ukládání tuku nejen v tukové tkáni, ale i orgánech, které nejsou primárně určeny ke skladování tukových zásob. Těmito orgány jsou nejen játra, ale i svaly nebo pankreas. U osob s BMI vyšším než 40 kg/m^2 se NAFLD vyskytuje u více než 90 % z nich, v případě diabetu 2. typu postihuje NAFLD 80 % nemocných.

Prvním stupněm NAFLD je jaterní steatóza. Jaterní steatóza znamená lidově řečeno ztučnění jater, odborněji podáno se jedná o ukládání tuku v jaterních buňkách. Funkce jater je v této fázi normální, pouze je snížena odolnost jater proti jinému poškození. Dalším stupněm postižení je přechod z poměrně nezávažné nealkoholové steatózy do stadia nealkoholové steatohepatitidy (NASH – non-alcoholic steatohepatitis), která může dále přejít do závažné steatofibrózy (to již dochází k přeměně tkáně ve vazivo a je přítomen i zánět). NASH je, na rozdíl od poměrně benigní jaterní steatózy, spojena s desetinásobným zvýšením rizika úmrtí na jaterní choroby a s dvojnásobným rizikem úmrtí na kardiovaskulární onemocnění.

Od steatofibrózy je pak jen krůček k jaterní cirhóze, popř. hepatocelulárnímu karcinomu. Velmi pěkně graficky znázorněný postupný proces poškození jater publikoval např. časopis Nature (https://www.nature.com/articles/550S102a.pdf).

Patofyziologie NAFLD

Hypotéz pro vznik a progresi NAFLD je několik, nicméně velmi zjednodušeně lze říct, že v podstatě postupně dojde k vyčerpání kapacity jater zpracovávat základní energetické substráty (cukry a mastné kyseliny). To vede k akumulaci toxických lipidů, které zapříčiní stres hepatocytů a jejich následné poškození či nekrózu s rozvojem zánětlivých změn. Poškozené jaterní buňky reagují uvolňováním mnoha látek (prozánětlivé cytokiny – TNF-α, IL-6, IL-1β atd.), jenž způsobují zánět v okolní tkáni a aktivují podpůrné jaterní buňky. V důsledku této aktivace dochází k jejich přeměně na myofibroblasty, které jsou odpovědné za tvorbu vaziva a významně přispívají ke zhoršení zánětlivé reakce v jaterní tkáni. Důvody, proč u některých osob dojde k přesmyku z poměrně nezávažného ztučnění jater do zánětlivé fibrózy, nejsou zcela jasné. V posledních letech je však považována za významný rizikový faktor narušená mikrobiota.

Jaké jsou příznaky jaterní cirhózy?

Vzhledem k mnoha funkcím jater je i klinický obraz velmi pestrý.

Úbytek hmotnosti, zejména svalstva
Nechutenství
Únava a malátnost
Prořídnutí ochlupení
Žloutenka
Caput medusae (viditelné namodralé rozšíření podkožních žil v oblasti pupku)
Tvorba modřin
Jícnové varixy (rozšířené žilní pleteně ve stěně jícnu) a riziko krvácení do zažívacího traktu
Zvětšená a pohmatově tuhá játra
Ascites (zvýšené množství tekutiny v dutině břišní)
Jaterní encefalopatie (narušení mozkových funkcí v důsledku selhání jater)

Jak vypadá léčba jaterní steatózy?

Léčba nealkoholové jaterní choroby spočívá v podstatě v opatřeních, která jsou shodná s léčbou metabolického syndromu a obezity a vedou k poklesu tělesné hmotnosti. Již redukce hmotnosti o 7–10 % vede u pacientů s NASH k významnému zlepšení histologického nálezu, včetně ústupu fibrózy. Základními opatřeními je tedy změna životního stylu zahrnující úpravu stravovacích a pohybových návyků. Indikována je redukční dieta s výrazným omezením cukrů, což je efektivní způsob, jak snížit obsah tuku v játrech. Omezení cukrů se v praxi týká nejen sladkostí, ale především vyřazení slazených nápojů a nápojů slazených fruktózou.

Hledání optimální redukční diety v léčbě NASH je věnována značná pozornost odborníků. Výsledky studií naznačují, že významný úbytek hmotnosti spojený se zlepšením jaterních funkcí i složek metabolického syndromu může přinést hypokalorická ketogenní dieta. Jako velmi efektivní, a především dlouhodobě únosná, se jeví středomořská strava a DASH dieta. Středomořská strava i DASH dieta se vyznačují vysokým příjmem zeleniny, ovoce a luštěnin, ryb a mořských plodů. Hojně používanou potravinou je olivový olej. Nedílnou součástí jídelníčku jsou také mléčné výrobky, celozrnné obiloviny a v případě středomořské stravy umírněné pití vína. Výsledkem je tedy strava bohatá na vlákninu, antioxidačně působící látky a mono a vícenenasycené mastné kyseliny.

Představu o přínosu takového způsobu stravování přináší rovnání středomořského a tuzemského stylu.

Jídelníček sestavený podle zásad středomořské stravy je na první pohled bohatší a působí energeticky vydatně. To je dáno zejména vysokým podílem zeleniny a pestrostí ve výběru po-

Ukázka jídelníčku sestaveného podle zásad středomořské stravy

Snídaně	celozrnný chléb, 50 g humus, 10 g olivový olej, 200 g míchaný salát s mrkví, celerovou natí a mátou
Přesnídávka	15 g ořechy, 100 g ovoce
Oběd	lilky plněné paprikami, rajčaty a cibulí, sýr feta, pita chléb, pomerančový džus
Svačina	500 ml nízkotučný zakysaný mléčný výrobek
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

Ukázka jídelníčku sestaveného podle tuzemských zvyklostí

Snídaně	70 g chléb s máslem/rostlinným tukem (10 g), 35 g sýr eidam, 200 ml pomerančový džus
Přesnídávka	100 g míchaný zeleninový salát
Oběd	vepřové na houbách, 150 g rýže jasmínová, 150 g mrkvový salát
Svačina	250 ml nízkotučný mléčný výrobek, banán
Večeře	šunkofleky, okurkový salát, pivo

Nutriční srovnání středomořského a tuzemského způsobu stravování

	Středomoří	**„Náš“ jídelníček**
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**
Fytosteroly (mg)	**140**	**0,4**
Sodík (mg)	**3 440**	**2 500**
Vápník (mg)	**1 240**	**873**

travin. Z pohledu energetické vydatnosti je to trochu klam, tuzemský jídelníček má o 100 kJ více. Hlavní rozdíl však spočívá v nutričním přínosu. Středomořský jídelníček má významně lepší spektrum mastných kyselin – nejvýznamnější je dominance MUFA a PUFA (u českého převládají SFA) a vyšší příjem vlákniny a fytosterolů.

Jak ozdravit játra?

O játrech je známo, že mají vysokou regenerační schopnost, takže kupříkladu poškození po akutním zánětu se může zcela zhojit. K tomu je ale potřeba dostatečný příjem energie, bílkovin a vitaminů, především vitaminu B1, kyseliny listové, vitaminu B12 a vitaminu K a C. Při stavech, kdy je přítomen ascites, je doporučováno omezit příjem soli.

Důležité je také věnovat pozornost skladbě tuků (přednost mají rostlinné oleje před nasycenými a ztuženými tuky, doporučován je zvýšený příjem tuků s vysokým zastoupením n-3 mastných kyselin, což jsou v praxi především tučné mořské ryby a olej z lněných semen), vynechání alkoholu a pravidelný pohyb. Důraz by měl být kladen i na čerstvost a pestrost potravin a šetrnou tepelnou úpravu bez smažení nebo pečení za vysokých teplot.

V lidovém léčitelství se k ozdravění jater využívá především ostropestřec mariánský.

Závěr

Nealkoholová jaterní choroba se řadí do skupiny onemocnění přímo ovlivnitelných životním stylem. Úprava stravovacích a pohybových návyků tak přináší zlepšení nejen jaterních funkcí, ale celého spektra dalších závažných nemocí, jako je obezita, diabetes, dyslipidemie, hypertenze atd. Přestože máme k dispozici dietní doporučení pro konkrétní neduhy – diabetickou dietu, redukční či dietu nízkocholesterolovou, základní postupy jsou totožné. Jde o dosažení a udržování energetické rovnováhy, v případě obezity navození negativní energetické bilance s cílem redukovat nadbytečné kilogramy, pestrost stravy, jistou pravidelnost a zajištění všech potřebných živin, vlákniny, vitaminů, minerálních látek i fytonutrientů. Cesta k dosažení těchto cílů může být různá, záleží na individuálních potřebách a nastavení. Někomu proto může vyhovovat intermitentní hladovění, jinému nízkosacharidová strava atp. Důležité je záměr konzultovat s lékařem a nutričním terapeutem, který poskytne důležité informace, vyvrátí mýty a celkově zlepší vyhlídky na zdárný průběh.

Literatura

1. Hsu, C. C., Ness, E., Kowdley, K. V. Nutritional approaches to achieve weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. Review Adv Nutr 18, 2: 253–265, 2017.
2. Plaz Torres, M. C., Aghemo, A., Lleo, A. et al. Mediterranean diet and NAFLD: What we know and questions that still need to be answered. Nutrients 11, 12: 2971, 2019.
3. Pugliese, N., Plaz Torres, M. C., Petta, S. et al. Is there an 'ideal' diet for patients with NAFLD? Eur J Clin Invest 52, 3: e13659, 2022.
4. Belopolsky, Y., Khan, M. Q., Sonnenberg, A. et al. Ketogenic, hypocaloric diet improves nonalcoholic steatohepatitis. J Transl Int Med 8, 1: 26–31, 2020.
5. Ehrmann, J., Aiglová, K., Vrzalová, D. et al. Mimojaterní projevy NAFLD. Jde o příčinnou souvislost? Interní Med 19, 2: 72–77, 2017.
6. Brůha, R., Dvořák, K. Nealkoholická steatóza a steatohepatitida. Interní Med 9, 5: 210–212, 2007.
7. Hainer, V. et al. Základy klinické obezitologie. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021.

Seznam zkratek

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease
NASH = non-alcoholic steatohepatitis
TNF-α = tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)
IL = interleukin
DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension
MUFA = Mono Unsaturated Fatty Acids; mononenasycené mastné kyseliny
PUFA = Poly Unsaturated Fatty Acids; polynenasycené mastné kyseliny
SFA = Saturated Fatty Acids; nasycené mastné kyseliny

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

Zkušenosti z angiologické ambulance

Nový lék Devenal

Radoslav Džupin

Cévní ambulance a angiologie v Bardejově a Stropkově, Slovensko

Úvod

Spektrum účinku mikronizovaných flavonoidů diosminu a hesperidinu na klinické projevy chronického žilního onemocnění (CVD), bércové vředy a akutní hemoroidální ataku je velmi široké a klinicky prokázané. Přitom praktičtí lékaři stále poukazují na to, že proléčenost CVD je u nás na Slovensku stále vzhledem k velkému výskytu v populaci nedostatečná.[1,2] Jako hlavní důvod uvádějí vysokou cenu venofarmak, která na Slovensku nejsou hrazena z veřejného zdravotního pojištění.[3] Přestože v Čechách hradí pojišťovna alespoň 25 % ceny léčby, doplatek v řádu tisíců Kč za rok vede k tomu, že i zde může být cena léčby důvodem toho, proč je CVD stále podceňována ze strany pacientů i lékařů.[4] Řešení může přinést do ordinací v ČR i SR cenově dostupnější lék Devenal s naprosto stejným složením jako má Detralex, do nedávna jediný lék z ATC skupiny Diosmin, kombinace.[5]

Lék Devenal jsem začal předepisovat svým pacientům již krátce po jeho uvedení na trh. Přesvědčil jsem se nejprve, že lék je složením naprosto identický s lékem Detralex, jehož mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce je unikátní tím, že kromě hlavní účinné složky diosmin, obsahuje také další flavonoidy, jako hesperidin, linarin, isorhoifolin a diosmetin, u nichž bylo prokázáno, že jsou podstatné pro celé spektrum účinků, které tato nejlépe hodnocená účinná látka má. Doplatek, který je dnes už více než 10 € pod Detralexem za 180 tbl. balení, „9 z 10“ mých pacientů uvítalo. Následně se i oni přesvědčili, že lék jim prospívá stejně jako dosavadní léčba.

Tab. 1: Zpoždění zahájení léčby CVD podle průzkumu CVD Control[6]

První projevy	Zpoždění léčby u:
15–20 let	70 % pacientů
21–30 let	53 % pacientů
31–40 let	47 % pacientů
41–50 let	41 % pacientů
51–60 let	29 % pacientů

Tab. 2: Léčba venofarmaky dle stadia CVD dle průzkumu CVD Control[6]

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

Kazuistika 1

70letá pacientka se léčí s CVD poslední dva roky. Při kontrole v angiologické ambulanci na konci ledna 2021 měla objektivně oboustranně oteklá lýtka, varixy retikulárně, metličky oboustranně v oblasti stehen a předkolení, pulzace na AF, AP, ATP, ADP bilaterálně hmatatelné, symetrické.

Stěžovala si na oboustranný otok lýtek, hlavně večer, ráno lýtka bez otoku, dále na noční křeče a pocit těžkých nohou oboustranně.

Bylo provedeno duplexní ultrasonografické vyšetření žil dolních končetin: VFC, VFS, VFP, vvTA, vvTP a vv. gastrocnemicae bilaterálně. Zjištěna úplná kompresibilita, bez mozaiky, augmentační manévry s adekvátním zrychlením, bez známek akutní hluboké žilní trombózy, chlopně v safenofemorálním ústí bez známek insuficience, VSM bilaterálně nedilatované, suficientní, VSP bilaterálně se jevila suficientní, dilatace Cockettových perforátorů II. III. bilaterálně do 2 mm.

Onemocnění klasifikováno jako CVD, podle CEAP klasifikace stadium C3, kongenitální etiologie, postižení povrchových žil, se známkami refluxu (CVD C3, Ec, As, Pr). Dále se léčí se též na dyslipidemii, arteriální hypertenzi a ischemickou chorobu dolních končetin.

Detralex byl vysazen a byl předepsán Devenal 0-1-1 tbl. z důvodu menší finanční zátěže pacienta, doporučeny kompresní punčochy II. kompresní třídy, další kontrola za šest měsíců.

Kontrola 9. srpna 2021

Při kontrole se pacientka subjektivně cítila lépe, vykázala významné zlepšení od poslední kontroly, chůze se zlepšila, občas bolesti v kříži, bez pomoci berlí, analgetika užila jen zřídka, minimální otok v oblasti lýtek (hlavně v teple a v létě, do rána otoky ustoupí), noční křeče negovala, stejně jako klaudikace.

Po léčbě Devenalem 0-1-1 tbl. a kompresní terapii objektivně dolní končetina bez otoků, varixy retikulárně a metličky na stehně a lýtkách oboustranně bez známek zánětu, testy Homans a Peters oboustranně negativní.

Kazuistika 2

77letý pacient se s CVD léčí od roku 2015. Při kontrole v angiologické ambulanci v polovině prosince 2020 udal, že subjektivně pociťuje ztuhlé svaly v oblasti lýtek, plosky nohou měl oteklé, občas pociťuje také ztuhlá stehna, má pocit těžkých, unavených dolních končetin a pálení, křeče jen zřídka.

Oboustranně zjištěna oteklá lýtka, varixy retikulárně a metličky v oblasti stehen a předkolení oboustranně, diskrétní oboustranný perimaleolární a pretibiální průsak, výraznější vlevo, měkký a vytlačitelný, s maximem v oblasti kotníků, lýtka volná nebolestivá, retikulární varixy a metličky v oblasti stehen a lýtek nebolestivé, pulzace na AF, AP, ATP, ADP bilaterálně hmatatelné.

Bylo provedeno duplexní USG vyšetření žil dolních končetin: zobrazené vena iliaca externa (VIE), VFC, VFS, VFP, VP, vvTA, vvTP bilaterálně lumen anechogenní, plně komprimovatelný, tok přítomný, fazicita toku zachovaná, bez mozaiky, odpověď na augmentační manévry přiměřená, safenofemorální ústí do II. stupně, vlevo do I. stupně, VSM vpravo dilatovaná, insuficientní v celém průběhu, VSM vlevo suficientní. Safenopopliteální ústí bilaterálně suficientní, VSP bilaterálně suficientní, bez známek hluboké žilní trombózy. Insuficientní Boydův perforátor l. dx., insuficientní Cockettův perforátor III l. sin., distální lymfedém vpravo do 6,4 mm, vlevo do 10 mm.

Onemocnění klasifikováno jako CVD, podle CEAP klasifikace stadium C2, s nekmenovými varikozitami dolních končetin bilaterálně, lymfedém I. stupně bilaterálně distálního typu. Pacient se léčí též na diabetes mellitus 2. typu s polyneuropatií, arteriální hypertenzi, ICHDK I. klinického stadia podle Fontaina – asymptomatická.

Detralex byl vysazen a byl předepsán Devenal 0-1-1 tbl. z důvodu menší finanční zátěže pacienta, doporučeny kompresní punčochy II. kompresní třídy – lýtkové, polohování, režimová opatření arteriosklerózy, v léčbě hypolipidemikum, doporučení nekouřit, intervalový trénink nohou a další kontrola za šest měsíců.

Kontrola 12. července 2021

Kontrola po šesti měsících. Pacient udal, že se má lépe, přetrvávaly ztuhlé svaly v oblasti lýtek, těžké a unavené dolní končetiny ale již nemá, křeče velmi zřídka, ujde až dva kilometry bez přestávky, bez pálení končetin.

Závěr

Nový lék Devenal jsem úspěšně zařadil do své praxe desítkám svých pacientů. Zkušenosti pacientů i mé osobní s lékem Devenal jsou vynikající. Nijak se neodlišují od zkušenosti s přípravkem se stejným složením, který užívali předtím. Nový lék dává nové seriózní možnosti do rukou ambulantních a nemocničních specialistů a především praktických lékařů. Úspora až 50 % na doplatku oproti stávající léčbě Detralexem může i v ČR zvýšit adherenci pacientů k léčbě, ale i compliance, která je pro úspěšnost dlouhodobé kontinuální léčby jedním z nejdůležitějších faktorů. Je určitě také velkým příslibem v ambici zvýšit proléčenost CVD jak v ČR, tak v SR. V případě Devenalu jsou nové možnosti také v rukách farmaceutů, protože 60 tbl. balení je v Čechách volně prodejné.

Literatura

1. Lipták, P. Projekt Dni zdravých žíl 2010 v ambulanciách všeobecných lekárov v SR. Vaskulárna medicína 2, 4, 2010.
2. Slovensku chýba cenovo dostupná liečba chronického ochorenia žíl. Tisková zpráva KANTAR. September 2020.
3. Štula, M. KANTAR: Slovensku chýba cenovo dostupná liečba chronického ochorenia žíl. PharmaNews, I, 5–6: 15–16, 2021. (online: https://www.pharmanews.cz/clanek-sk/kantar-slovensku-chyba-cenovo-dostupna-liecba-chronickeho-ochorenia-zil-2/)
4. Černohorská, J. Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienty i lékaři. Med Praxi 17, 1: 25–30, 2020.
5. SÚKL. Databáze léků. ATC skupina C05CA53, diosmin, kombinace. (online: www.sukl.cz)
6. Zimolová, P. Aktuální manifestace, diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění u pacientů léčených specialisty v ČR – výsledky průřezového průzkumu CVD Control. Practicus 19, 2: 18–21, 2020.

MUDr. Radoslav Džupin, MBA
Cévní ambulance a angiologie v Bardejově a Stropkově
Slovenská republika

Vysvětlivky

AF	arteria femoralis	VFP	vena femoralis profunda
AP	arteria poplitea	VP	vena poplitea
ATP	arteria tibialis posterior	vvTA	venae tibiales anteriores
ADP	arteria dorsalis pedis	vvTP	venae tibiales posteriores
VFC	vena femoralis communis	VSM	vena saphena magna
VFS	vena femoralis superior	VSP	vena saphena parva

Homans (Homansovo znamení), někdy označované jako Homansův test, je vyšetření používané v diagnostice hluboké žilní trombózy, kdy pacient při nucené dorzální flexi chodidla (protáhnutí chodidla lékařem u pacienta, který leží a má pokrčenou nohu v koleni) pociťuje bolest anebo napětí v lýtku nebo podkolenní jamce.

Philip Levine
10. 8. 1900 – 18. 10. 1987

Kapitoly z historie

Americký lékař a sérolog Philip Levine je ve světové medicíně znám jako objevitel imunologické reakce krve plodu.

Narodil se v Rusku. Studoval na lékařské fakultě Cornellovy univerzity v letech 1919–1923. V letech 1925–1932 pracoval s rakouským lékařem **Karlem Landsteinerem** (1868–1943), objevitelem tří krevních skupin, nositelem Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu za rok 1930 (za objev krevních skupin u lidí) v Rockefellerově ústavu. Následující tři roky působil na univerzitě ve Wisconsinu a v letech 1934–1944 byl vedoucím bakteriologického a transfúzního oddělení na Beath Israel Hospital v Newarku. Od roku 1944 byl ředitelem imunohematologického oddělení na Ortho Research Foundation v New Jersey.

Slovenský historik **doc. MUDr. Ján Junas** ve své knize *„Průkopníci medicíny“* uvádí, že se Levine zabýval studiem hemolytických reakcí po transfúzích a hemolytickými poruchami novorozenců. Ve spolupráci s Landsteinerem objevil v roce 1927 další nové systémy krevních skupin – MN-systém a P-systém (ty se však později ukázaly jako bezvýznamné pro klinickou praxi). Věnoval se i studiu specifičnosti bakteriofágie u salmonel a shigel. V roce 1951 byl Philip Levine odměněn cenou Passanovy nadace.

Známý anglický historik medicíny **Roy Porter** ve své obsáhlé publikaci nazvané *„Největší dobrodiní lidstva“* uvádí, že v roce 1939 referovali dva američtí vědci – Philip Levine a **Rufus Stetson** (1886–1967) o podivuhodném případu. Podali totiž jedné z matek poté, co přivedla na svět mrtvý plod, transfuzi manželovy krve shodné krevní skupiny „0“. Navzdory této prokázané kompatibilitě však došlo k těžké reakci – erytrocyty rychle a masivně aglutinovaly. Když pak Levine se Stetsonem mísili její krev s krví dalších 104 dárců s krevní skupinou „0“, došlo k aglutinaci ještě v dalších čtyřech z pěti případů (v 80 vzorcích).

Bylo tedy zřejmé, že její krev musí obsahovat nějaký do té doby neznámý antigen. Nejpravděpodobnější bylo, že se u ní vyvinuly určité protilátky poté, co byla vystavena antigenům plodu v děloze. A ten je nemohl získat jinak než od otce. Když pak matce byla transfundována otcova krev, napadly již přítomné protilátky červené krvinky transfundované krve a způsobily jejich aglutinaci. Tento nález měl – jak se ukázalo – dalekosáhlé důsledky z hlediska dalšího výzkumu schopnosti organismu poznávat nepřátele a vetřelce a rozlišovat vlastní a cizí, „já“ a „ne-já“.

Následně Landsteiner objevil Rh-faktor (pozitivní a negativní) a tento objev měl mimořádný význam pro péči o novorozence. Levine a Stetson na základě Landsteinerových poznatků dospěli v roce 1941 k závěru, že jejich pacientka, které se narodilo mrtvé dítě, musela být Rh-negativní (a její manžel Rh-pozitivní).



Zdroj obrázku: archiv redakce

Nancy Duinová a **Jenny Sutcliffová** ve své knize nazvané *„Historie medicíny“* uvádějí mj.: *„Levine a Stetson vyšetřili další ženy, které porodily mrtvé plody, a řada z nich byla také Rh-negativní. Zjistili rovněž, že mnoho z mrtvých plodů zemřelo na krevní chorobu nazývanou fetální erytroblastóza, o které se již vědělo, že se vyskytuje v určitých rodinách, nikdo ale dosud neznal důvod. Nyní si uvědomili, že fetální erytroblastóza je pouze jednou ze skupin nemocí se stejnou příčinou – inkompatibilitou mezi matkou a plodem v systému Rh“*.

Označili tuto Rh inkompatibilitu za příčinu poruchy, která později dostala název „hemolytická choroba novorozenců“ (lidově „novorozenecká žloutenka“). Bylo zavedeno testování na přítomnost antigenu, jakož i odpovídající léčebné postupy. Význam tohoto poznatku pro imunologii spočíval v prokázání přítomnosti přirozených protilátek v organismu nezávisle na infekci.

Josef Švejnoha