

Vnitřní lékařství

7

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA – VASKULÁRNÍ MEDICÍNA

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI)

Netraumatický kompartment syndrom dolních končetin

Kazuistika – Pagetův-Schrötterův syndrom jako příčina chronické tromboembolické plicní hypertenze

Kommerellův divertikl – vzácná anomálie aortálního oblouku

PŮVODNÍ PRÁCE

Potenciální využití laboratorního monitorování při individualizaci dávkování
přímých perorálních antikoagulantů – přehled literatury

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Kdo léčí pacienty s diabetem v České republice?

Neurologické komplikace diabetu mellitu

DOBRÁ RADA

Lze měřením arteriální tuhosti detekovat pacienty s hypertenzí
se zvýšeným rizikem demence?

CO JE NOVÉHO V...

Co je nového v endokrinologii?



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

 Carzap[®]

 CARAMLO[®]
candesartan cilexetil - amlodipini besilas

 Tezefort[®]

 TEZEO[®]

Hlavní téma: Vaskulární medicína

Vážení a milí čtenáři,

dostává se vám do rukou číslo časopisu Vnitřní lékařství, ve kterém jsou čtyři články tentokrát věnovány cévní problematice. Každý, kdo s angiologií přichází do kontaktu, ať již je to angiolog–internista, kardiolog, diabetolog, cévní chirurg, případně dermatolog, vidí nejčastěji choroby na podkladě periferní aterosklerózy, nebo komplikující atero-trombózy, případně následky uzávěrů tepen emboligenní etiologie. U žil pak dominuje kromě chronické žilní nemoci na podkladě varikozity či potrombotického stavu právě akutní žilní trombóza.

Chronická končetinová ischemie (dnes správněji nazývaná chronická ischemie ohrožující končetinu – CLTI, chronic limb threatening ischemia) je nejzávažnější formou ischemické choroby dolních končetin. Přístup k nemocnému s klidovou ischemickou bolestí nebo již vzniklou gangrénou musí být velmi agilní, protože často dochází k rychlé progresi stavu. Jde o specifické posouzení anatomie a rozsahu tepenných postižení (prvou volbou v zobrazení je dnes CT angiografie), určení optimálního typu intervence, nejlépe multidisciplinárním týmem. Důležité je i zlepšení celkového stavu nemocného, zejména pokud má být revaskularizován chirurgicky. I přes dramatický rozvoj zejména endovaskulárních metod revaskularizace však stále zůstává určité procento končetin, které nelze zachránit. Naštěstí však je minimum nemocných, kteří by byli amputováni před zobrazáním postižených tepen a posouzením vhodnosti alespoň paliativní intervence.

Další článek pojednává o netraumatickém kompartment syndromu, který je charakterizován zvýšeným tlakem v uzavřeném intrafasciálním prostoru. Mezi rizika jeho vzniku patří právě prolongovaná ischemie

končetiny, s možností vzniku i po úspěšné její revaskularizaci. Základní jeho charakteristikou je extrémní, progredující bolest v dané části končetiny, provázená paresteziemi, snížením cití, svalovou slabostí, spolu s nárůstem objemu. Kompartment syndrom musí být řešen fasciotomií v řádu několika hodin od vzniku symptomů.

Kazuistické sdělení je věnováno problematice poměrně vzácně lokalizované trombózy na horní končetině. Často vzniká v souvislosti s kompresí subklaviální, případně i axilární žíly na podkladě thoracic outlet syndromu, typicky u jinak zdravých jedinců, častěji mužů, po profesním nebo sportovním zatížení dané končetiny. Proto kromě přívlastku „Paget-Schroetterův syndrom“ podle autorů prvně o problému referujících (již koncem 19. století) má také název „trombóza ze zatížení“ (effort thrombosis). Kazuistika pojednává o mladé ženě s touto diagnózou, kde došlo jejím následkem ke vzniku chronické tromboembolické plicní hypertenze a následně byla tato léčena jak intervenčně (balonkovou angioplastikou větví plicnice), tak farmakologicky (riociguatem).

A pokud jste ještě neslyšeli o Kommerellově divertiklu aorty, pak je to další důvod k tomu, abyste si četli dále v tomto čísle časopisu.

Doufám, že výběrem témat i zpracováním jsme ukázali, že vaskulární medicína je pestrá, že neřeší jen obvyklé diagnózy. Třeba tím získáme příznivce pro obor angiologie, protože se zdá, že specialistů v daném oboru přibývá po poslední reformě vzdělávání velmi málo. A přitom počet nemocných s vaskulárními chorobami stále roste.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.



19.
interní medicína pro praxi

14.–15. 3. 2024
OLOMOUC



Průběžně aktualizovaný
program a registrace:
www.kongresinterna.cz

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

- Infekční lékařství
- Lékové interakce
- Interní předoperační vyšetření a posudková činnost internistů
- Ambulantní internisté pro ambulantní internisty
- Úskalí diagnostiky v revmatologii
- Glifloziny napříč internou
- Kardiovaskulární onemocnění
- Perspektivy medicíny:
Využití umělé inteligence v medicíně

MÍSTO KONÁNÍ: **CLARION**
CONGRESS HOTEL OLOMOUC
Jeremenkova 36



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma: Vaskulární medicína

Main topic: Vascular medicine

Debora Karetová - - - - - 411

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI)

Chronic critical limb ischemia (CLTI)

Miroslav Chochola - - - - - 416

Netraumatický kompartment syndrom dolních končetin

Non-traumatic lower limb compartment syndrome

David Ambrož - - - - - 426

Kazuistika – Pagetův-Schrötterův syndrom jako příčina chronické tromboembolické plicní hypertenze

Case-report: Paget-Schrötter syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Michaela Veselá, Pavel Jansa, Debora Karetová, Viktor Veselý, Aleš Linhart - - - - - 430

Kommerellův divertikl – vzácná anomálie aortálního oblouku

Kommerell's diverticulum – rare developmental abnormality of aortic arch

Johana Horáková - - - - - 433

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Potenciální využití laboratorního monitorování při individualizaci dávkování přímých perorálních antikoagulancií – přehled literatury

The potential use of laboratory monitoring during individualizing the dosage of direct oral anticoagulants – a literature review

Kateřina Zyková, Anna Rejman Patková, Miroslav Penka, Josef Malý - - - - - 438



Vztah Alzheimerovy nemoci a parametrů optické koherenční tomografie – systematický přehled

Association of Alzheimer disease and optical coherence tomography parameters – systematic review

Adam Ernest, Ludmila Brunerová

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Kdo léčí pacienty s diabetem v České republice?

Who treats the patients with diabetes in the Czech Republic?

Jan Škrha, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek - - - - - 452



Nádorová onemocnění po transplantaci ledviny

Cancer after kidney transplantation

Anna Novotná, Silvie Rajnochová-Bloudíčková



Potřebujeme ještě ergometrii?

Do we still need an exercise ECG?

Juraj Dúbrava



Malnutrice u chronického jaterního onemocnění

Malnutrition in chronic liver disease

Marie Ryšánková, Marek Šatný

COVID?

PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.^{3,4}

Josef, 65 let, kuřák*

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.^{1†}



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR ve srovnání s placebem (p < 0,001)***

* Vyše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče o pacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

† Studie EPIC-HR (N = 2 113) je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakékoliv příčiny do 28. dne, pokud u nich byla léčba zahájena do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dnů od nástupu příznaků.²

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská Unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/AI/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid. 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqi H, et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety. **Stožení:** nirmatrelviru 150 mg, ritonaviru 100 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta). Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku. **Léčivé přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A.** Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid. **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A. Nepodávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatrnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. Byly hlášeny případy hypertenze, je nutno věnovat zvláštní pozornost zejména starším pacientům včetně pravidelného monitorování krevního tlaku. Riziko rozvoje rezistence HIV-1. **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp). Interakce s mnoha léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Kojení má být přerušeno během léčby a i po dobu 7 dnů od dokončení léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgeuzie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** OPA/AI/PVC blistry obsahující 30 tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001. **Datum poslední revize textu:** 20.7.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-C10-CZE-0006



Paxlovid™
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Neurologické komplikace diabetu mellitu

Neurological complications of diabetes mellitus

Eva Vlčková

460

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Lze měřením arteriální tuhosti detekovat pacienty s hypertenzí se zvýšeným rizikem demence?

Can measurements of arterial stiffness detect patients with hypertension at increased dementia risk?

Jitka Mlíková Seidlerová

466

CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

Co je nového v endokrinologii?

What's new in endocrinology?

Michal Kršek

469

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE /

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

**Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů**

Differential diagnosis of skin bleeding conditions

Eva Březinová

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

8

- Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory – novinky ve farmakoterapii
- Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D
- Deprese a kardiovaskulární choroby
- Nová top-stap start kritéria v redakci 2023
- Nevídaná rhabdomyolýza – kazuistika
- Miera opakovanej hospitalizácie pacientov s cirhózou a jej rizikové faktory
- Glykační index hemoglobinu (HGI) jako ukazatel individuální glykace u pacientů s diabetem 1. typu na kontinuální a okamžité monitoraci glukózy
- Parametre deformácie ľavostranných oddielov srdca a koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie u pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania
- Co je nového v nefrologii

VYJDE
V PROSINCI

Moxostad

moxonidin



ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA

- Centrálně působící antihypertenzivum
- K léčbě lehké až středně těžké esenciální hypertenze
- Je metabolicky neutrální
- **Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii nebo do kombinace s jinými antihypertenzivy**
- Je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2; Moxostad 0,3; Moxostad 0,4 mg potahované tablety

Složení: Moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum. **Indikace:** Léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozdělené do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Není-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (klidová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedostatečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávek, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátorem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregulační. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** Moxonidin se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Moxonidin se vylučuje do mateřského mléka, nesmí být užíván během kojení. Jestliže je léčba moxonidinem zcela nezbytná, je nutné kojení ukončit. **Významné interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tabulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy, vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, poruchy trávení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 28. 5. 2020. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI)

Miroslav Chochola

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

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI – chronic limb threatening ischemia) je považována za nejzávažnější typ onemocnění periferních tepen. Je definována přítomností chronické ischemické klidové bolesti, ulcerací nebo gangrény, v důsledku uzávěru periferních arteriálních cév. Je spojena s vysokým rizikem velkých amputací, kardiovaskulárních příhod a úmrtí. Léčba pacientů s CLTI výrazně ekonomicky zatěžuje zdravotnické systémy po celém světě. Je předkládán přehled o epidemiologii, patofyziologii, diagnostice a léčbě CLTI.

Klíčová slova: onemocnění periferních tepen, chronická končetinu ohrožující ischemie, nerevascularizační léčba, chirurgická a endovaskulární léčba.

Chronic critical limb ischemia (CLTI)

Chronic critical limb ischemia (CLTI – chronic limb threatening ischemia) is considered the most serious type of peripheral artery disease. It is defined by the presence of chronic ischemic rest pain, ulceration or gangrene, due to occlusion of peripheral arterial vessels. It is associated with a high risk of major amputations, cardiovascular events and death. Treatment of patients with CLTI places a significant economic burden on healthcare systems worldwide. An overview of the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of CLTI is presented.

Key words: peripheral artery disease, chronic, chronic limb-threatening ischemia, nonrevascularization treatments, surgical and endovascular treatment.

Úvod

Výskyt ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) se v průběhu let zvýšil především v důsledku stárnutí populace a celosvětové epidemie diabetu. Někteří pacienti progredují až do konečného stadia chronické končetinu ohrožující ischemie (Chronic Limb Threatening Ischemia, CLTI). Oproti klaudikantům je toto stadium spojené se zvýšenou mortalitou, rizikem amputace, zhoršením kvality života, ale i zvýšením nákladů na zdravotní péči (1). Časná identifikace vaskulárního postižení u nemocných s trofickým defektem, často jeho infekcí a bolestí jsou imperativem pro semiurgentní odeslání k vaskulárnímu specialistovi. CLTI je bohužel často diagnostikována nedostatečně a pacienti se dostávají do vaskulárních center pozdě. Z naší zkušenosti víme, že toto se bohužel děje napříč medicínskými obory. Tento stručný přehled problematiky CLTI má seznámit lékaře s možnostmi diagnostiky a revascularizační léčby. Problematika lokální léčby defektů by překročila svým rozsahem možnosti sdělení a je zmiňována jen okrajově.

Definice

Podle TASC II (2) je CLTI definována přítomností chronické ischemické klidové bolesti, ulcerací nebo gangrény. Diagnóza CLTI je určena klinickým nálezem spolu s objektivním periferním vyšetřením, jako je index kotník/paže (ABI), index palec/paže (TBI) a transkutánní tlak kyslíku ($TcPO_2$). CLTI je zvažována v případě ischemické klidové bolesti, resp. trofických defektů při $ABI < 50$ mm Hg nebo $TBI < 30$ mm Hg nebo $TcPO_2 < 30$ mm Hg. Mezi subjekty s CLTI můžeme řadit i podskupinu zdánlivě asymptomatických pacientů – diabetiky s periferní neuropatií, se sníženým vnímáním bolesti a chronickými defekty. CLTI odpovídá stadiu III. a IV. Fontainovy klasifikace a kategorií IV. – VI. Rutherfordovy klasifikace ICHDK (3).

Epidemiologie

V roce 2015 mělo ICHDK na celém světě asi 236 milionů lidí (nárůst z 202 milionů v roce 2010). Incidence stoupá převážně v nízkopříjmových oblastech. ICHDK je před 50. rokem života neobvyklá, ale její míra se

dramaticky zvyšuje s věkem až na 29,4 % ve věku > 80 let. Odhaduje se, že v USA, Evropě a Japonsku je asi 6,5 milionu pacientů s CLTI. Nejméně 75 % těchto pacientů (cca 4,8 milionu pacientů) je vhodných k endovaskulární léčbě (EVL). Nemocní s ICHDK jsou více ohroženi kardiovaskulární (KV) morbiditou a mortalitou než závažnou končetinovou ischemií či amputací. Zhruba 20–50 % osob s ICHDK je asymptomatických, 40 % má klaudikační obtíže a 10 % CLTI. Nemocní s CLTI mají vysoké riziko amputace a nefatálních a fatálních KV komplikací. Více než 50 % pacientů s ICHDK má diabetes. Odhaduje se, že rok po stanovení diagnózy CLTI 25 % pacientů bude potřebovat velkou amputaci a přibližně 20 % pacientů zemře. Po 5 letech je mortalita až 50 %. CLTI je po právu považována za nejzávažnější formu onemocnění periferních tepen a mortalita je často srovnávána s některými malignitami (3, 4). Vysoká mortalita souvisí se systémovými KV a cerebrovaskulárními (CV) arteriálními chorobami (5). CLTI je tak výrazným indikátorem generalizované závažné aterosklerózy s trojnásobně vyšším rizikem IM, CMP a úmrtí z KV příčin ve srovnání s pacienty bez projevů CLTI (6, 7). Pacienti s CLTI jsou často frustrováni svým bezvýchodným zdravotním stavem, upadají do těžkých depresí, životní beznaděje a hlavně sociální izolace, zvláště pak ti, kteří nemohou podstoupit revaskularizační léčbu. Tento stav pak dále zhoršuje stávající onemocnění (8).

Patofyziologie

CLTI je výsledkem multisegmentového aterosklerotického (AS) postižení periferních tepen s významnou poruchou průtoku krve v periferních tkáních, která může být navíc zhoršena sníženým srdečním výdejem. Snížená oxygenace a výživa periferních tkání způsobuje klidovou bolest (u diabetiků nemusí být vyjádřena). S nárůstem epidemie diabetu velkou skupinu CLTI tvoří právě diabetici (> 50 %), kteří mají obvykle distální postižení cév (bérce, chodidla) (3, 4). Prvním příznakem u těchto pacientů může být defekt v oblasti nohy. K faktorům zvyšujícím prevalenci CLTI u diabetiků patří delší trvání diabetu, suboptimální kompenzace diabetu, současný výskyt dalších KV rizikových faktorů a/nebo přítomnost jiného orgánového poškození (např. proteinurie). Dobrá kompenzace diabetu v době časné manifestace vede v horizontu 20 let ke snížení KV projevů. K redukci mikrovaskulárních komplikací je optimální dosáhnout cílového HbA1c < 53 mmol/mol (9). Defekty, pokud nejsou včas léčeny ATB, jsou velkým rezervoárem mikroorganismů, což zhoršuje hojení defektu a prohlubují se i ischemické změny. Typickým nálezem u diabetiků a chronicky dialyzovaných je mediokalcinóza, kdy dochází k ukládání vápníku do medie tepny se zhoršením pružnosti cévy. Zvápenatělé tepny představují problém při zobrazovacích metodách, endovaskulární léčbě (EVL) a měření kotníkových tlaků (měříme falešně vyšší tlaky).

Rizikové faktory (RF)

Rizikové faktory CLTI jsou tradiční RF AS postižení cévního systému; vyšší věk, kouření, DM, hypertenze, dyslipidemie. Souvislost mezi obezitou a ICHDK je nekonzistentní kvůli kontroverzním studiím. Nedávný narativní přehled (10) ale prokázal, že výživa a strava jsou možnými RF, když jejich modifikace vedla ke snížení výskytu ICHDK a redukci KV příhod (MACE – major adverse cardiovascular events – úmrtí, IM,

CMP) a MALE (major adverse limb events – hospitalizace pro závažnou ICHDK, amputace) (10). Chronické onemocnění ledvin (CKD) je silným RF pro CLT, především ve spojení s DM (11). Skutečnost, že ICHDK je často poddiagnostikována a neléčena (zvláště u diabetiků), podtrhuje nutnost včasného pátrání po RF jako prevenci vzniku CLTI. Mezi netradiční RF lze zařadit i sarkopenii (generalizovaná a progredující ztráta svalové hmoty, svalové síly a fyzického výkonu ovlivněná věkem, která klesne pod definovanou hranici). Je dobře známo, že tento stav je spojen s nepříznivými výsledky po cévní operaci (12). RF je i glykemická variabilita (GV). Kolísání glykemie s chronickou hyperglykemií může vyvolat zánětlivou reakci se zvýšením trombogenicity a rozvojem makrovaskulárního onemocnění (13).

Diagnostika CLTI

Diagnostika ICHDK, resp. CLTI většinou není složitá. Je výsledkem klinického hodnocení spojeného s instrumentálním vyšetřením. Je potřeba identifikovat RF a provést kompletní fyzikální vyšetření se zhodnocením periferních pulzů a měkkých tkání periferie končetiny. Mezi vyšetření I. stupně zahrnujeme i změření ABI, TBI, TcPO₂. ABI < 0,9 definuje stav sníženého průtoku končetinou. Hodnota < 0,4 označuje těžkou ischemii. ABI > 1,3 může souviset s mediokalcinózou a ICHDK nelze vyloučit. TBI < 0,50 identifikuje CLTI. TcPO₂ se dnes používá i k určení hranice vitální tkáně nohy před zvažovanou amputací. Duplexní ultrazvuk (DUS) je indikován jako první zobrazovací metoda k potvrzení rozsahu cévního postižení. DUS a/nebo CTA a/nebo MRA jsou indikovány k upřesnění anatomických poměrů tepenného systému pro rozhodování o optimální revaskularizační strategii (identifikace cílových lézí pro revaskularizaci a možných přítokových a odtokových cév pro bypass). Digitální subtrakční angiografie (DSA) je stále považována za zlatý standard zobrazení, především infrapopliteálního řečiště a v jedné době umožňuje i EVL. Nevýhodou je použití jodové kontrastní látky a invazivní povaha metody spojená s rizikem komplikací a nutnost hospitalizace.

Systém Wifi (Tab. 1, 2) byl vytvořen na základě konsensu odborníků a následně byl ověřen v mnoha studiích. Poskytuje pragmatický prostředek k posouzení pravděpodobnosti hojení ran, potenciální přínos revaskularizace a rizika amputace u pacientů se spektrem ischemie CLTI. Systém je založen na kombinaci třech faktorů: a) hodnocení stavu rány (Wound), b) ischemie (Ischemia) a c) infekce (Foot Infection – tzv. SVS WIFI clinical stages). Na rozdíl od původní limitované definice kritické končetinové ischemie (CLI) není těžká ischemie jediným RF. Při rostoucí incidenci diabetu je častá i neuroischemická etiologie. Mikroangiopatie byla dříve považována za příčinu neuspokojivého hojení ulcerací u diabetiků. V současné době neexistují žádné důkazy, které by podporovaly tento názor. Zhoršení perfuze nohy je nejčastější příčinou ischemie nohy. Na základě Wifi klasifikace se doporučuje, aby pacient s defektem (i bez defektu) s ABI pod 0,8 nebo mediokalcinózou s ABI nad 1,3 nebo TBI a/nebo TcPO₂ pod 60 mm Hg byl odeslán k cévnímu specialistovi (6).

Pacienti s CLTI mohou mít ischemickou klidovou bolest, většinou lokalizovanou v oblasti prstců, zhoršující se při elevaci končetiny s úlevou při svěšení končetiny. Bolest v průběhu času postupně progreduje. Z různých důvodů (obezita, dušnost, radikulopatie, neuropatie) nemá mnoho pacientů s ICHDK potřebu delší chůze a netrpí klaudikacemi.

Tab. 1. Stanovení rizika amputace dle WIFI klasifikace (6)

Komponenta	Skóre	Popis		
W rána (wound)	0	Bez ulcerací (ischemická klidová bolest)		
	1	Malá povrchová ulcerace distálního bérce nebo nohy bez gangrény		
	2	Hlubší ulcerace s odhalenou kostí, kloubem nebo šlachou ± gangrenózní změny omezené na prstce		
	3	Extenzivní hluboká ulcerace, ulcerace paty v celé hloubce ± zasažení kalcaneu ± extenzivní gangréna		
I ischemie (ischaemia)		ABI	Kotníkový tlak (mm Hg)	TBI nebo TcPO ₂
	0	≥ 0,80	> 100	≥ 60
	1	0,60–0,79	70–100	40–59
	2	0,40–0,59	50–70	30–39
FI infekce nohy (foot infection)	0	Bez symptomů či známek infekce		
	1	Lokální infekce zasahující jenom kůži a podkožní tkáň		
	2	Lokální infekce zasahující tkáň hlubší než kůže a podkoží		
	3	Systémová zánětlivá reakce		

ABI – index kotník/paže; TcPO₂ – transkutánní tenze kyslíku**Tab. 2.** Skórovací tabulky CLTI pomocí WIFI klasifikace (6)

Riziko amputace

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				H	Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3		FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3

Nutnost revaskularizace

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				H	Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		H	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3		FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3

W – defekt; FI – infekce; VL – velmi nízké riziko; L – nízké riziko; M – střední riziko; H – vysoké riziko amputace

Klidová bolest a vznik defektu se projeví, až když klidová perfuze nestačí podporovat metabolismus tkání. Různé nevaskulární stavy mohou napodobovat ischemickou bolest (neuropatie, artrózy a dny) a je třeba je vyloučit. Bolest chodidla nebo palce u pacienta s chybějícími pulzy a abnormálním ABI by měla být považována za ischemickou bolest. Jedinci s diabetem mohou mít kvůli neuropatii necitlivost plosky a nemusí si být vědomi vzniku ran nebo vředů. Pacienti s CLTI často prosedí celou noc, stav zhoršuje i otok končetiny. Léčba bolesti je nezbytná pro zlepšení kvality života a funkce. Ischemická ulcerace se často nachází na prstech a nártách, u pacientů s diabetickou neuropatií mohou být postiženy i jiné oblasti. Gangréna se obvykle vyskytuje na přední části nohy. Svalová atrofie, vypadávání ochlupení na prstcích, dystrofické nehty

jsou často pozorovány právě u nemocných s CLTI. Diabetici s CLTI, mají často senzoričnou, motorickou neuropatii spojenou s brněním, necitlivostí a palčivou bolestí nohou a periferního edému. Přítomnost neuropatie je hlavním RF ztráty tkáně a měla by být pečlivě vyhledána a vyhodnocena pomocí ladičky (ztráta vnímání vibrací). Neuropatie vede k abnormální biomechanice a deformaci nohy (Charcotova osteoartropatie) s rozvojem neuropatických (neuroischemických) vředů v místech abnormálního tlaku (plosky) s možností vzniku osteomyelitidy. Mnoho diabetiků s CLTI má málo příznaků, ale už mají rozsáhlé defekty. To může souviset s přítomností neuropatie a ztráty pocitu bolesti. Teplota nohy může být nespolehlivou známkou kvůli arteriovenózním anastomózám, které mohou zapříčinit relativně vyšší teplotu nohy. Je tedy důležité u diabetiků diagnostikovat

počínající ulceraci v co nejčasnějším stadiu, protože tato ve spojení s CLTI představuje zvýšené riziko nehojících se ulcerací, infekcí a amputací (14).

Léčba CLTI

Cílem léčby CLTI je zmírnit bolest, umožnit hojení ran, zlepšit nebo udržet funkci končetiny, zabránit její amputaci a snížit mortalitu. Pacienti mají být léčeni v multidisciplinárním týmu (angiolog, cévní chirurg, intervenční specialista, diabetolog, podiater, specialista na hojení ran, rehabilitační lékař, praktický lékař). Důležitá je i edukace rodinných příslušníků. U všech pacientů je nutná modifikace RF, zejména úprava glycidového metabolismu, pokud je nezbytné i inzulinem. U KV rizikových nemocných je vhodné zvážit antidiabetickou léčbu s prokázaným KV benefitem (SGLT2, GLP-1 RA). Je třeba zabránit malnutrici, přestat kouřit, udržovat TK podle příslušných doporučených postupů (ESC 2019). Pacienti mají užívat statiny a antiagregační léčbu. U hospitalizovaných s CLTI zahajujeme vždy systémovou antikoagulaci (kontinuální infuze s heparinem), aby se omezilo šíření trombózy zvláště při akutních okluzích chronických lézí. Ve většině případů adekvátní revaskularizace zmírňuje periferní bolest. U pacientů bez možnosti revaskularizace je medikamentózní terapie povinná. Paracetamol a nesteroidní protizánětlivé léky jsou obvykle léčbou první volby, i když jsou často vyžadovány opioidy. Kontinuální infuze s analgetiky je účinnější než léčba na vyžádání. U pacientů po intervenční léčbě, ambulantně sledovaných, je indikace pro kombináční léčbu (studie Compass) rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 100 mg, která snižuje incidenci velkých amputací (o 70 %), vede k redukci rizika MACE (úmrť, IM, CMP) a redukci MALE (hospitalizace pro CLTI, amputace) o 26 % (u statinu jen o 21 %) (15).

Péče o defekty

Defekty mohou vzniknout spontánně nebo být výsledkem chirurgických zákroků (např. po amputaci) či traumatu. Operační rána se může začít hojit, ale často se hojení při nedostatečné perfuzi zastaví. Ochrana chodidel a prstů u pacientů s CLTI je prvořadá. Je třeba se vyvarovat chůze naboso kvůli možnosti poranění nohy. Špatně padnoucí obuv může způsobit otlaky, má být před nošením kontrolována, aby neobsahovala malé předměty, které mohou způsobit defekt. Je třeba se vyhnout zraněním souvisejícím se stříháním nehtů. Pacienti s defekty by měli být pravidelně sledováni v ambulanci léčby chronických ran (podiatrie). Dlouhodobě ležící jsou při špatném prokrvení končetin vystaveni vysokému riziku vzniku defektu. Potenciální místa tlaku (nejčastěji paty) musí být pečlivě a kontinuálně odlehčována. Nekrotické rány vyžadují často mechanické odstranění nekrotických hmot (debridment). Suchou gangrénu lze lehce zabalit objemnou suchou gázou a tím se vyhnout nadměrnému tlaku, který by mohl zhoršit ischemii. U pacientů s vlhkou gangrénou nebo abscesem je nutný urgentní chirurgický zákrok k odstranění rány a vyprázdnění hnisavých ložisek. Empirická antibiotická léčba se zahajuje k léčbě infekce měkkých tkání nebo osteomyelitidy. Definitivní terapie je zaměřena na organismy kultivované ze vzorků tkáně a kostní biopsie získaných během chirurgického debridmentu.

Konzervativní léčba končetiny

Konzervativní postup je vyhrazen pro pacienty s nejasným poměrem rizika a přínosu revaskularizace s nepředvídatelným benefitem.

Zatímco pro některé z těchto pacientů může být vhodná amputace, existuje významný počet těch, kteří mohou mít prospěch i z ne-revaskularizační léčby. Chybí silné důkazy o efektivitě této léčby. Většina publikovaných studií je nekvalitních a nekontrolovaných, v kombinaci se značnou heterogenitou, což ztěžuje nebo dokonce znemožňuje systematický přehled a metaanalýzu. Neexistují žádné důkazy o významném snížení rizika velkých amputací u pacientů s CLTI. Navíc některé procedury jsou výrazně ekonomicky náročné. Efekt na zlepšení kontroly bolesti nebo hojení vředů u pacientů s CLTI je rovněž nejasný (11).

Autologní buněčná terapie (ACT) – v průměru až u 40 % pacientů s CLTI nelze provést revaskularizační léčbu („no-option CLTI“) a jsou prediktorem nehojících se defektů (16). U těchto pacientů lze použít ACT, kdy se používá mononukleární frakce buněk kostní dřeně nebo mononukleární frakce buněk z periferní krve nebo mezenchymální kmenové buňky. Dle některých studií tato léčba zlepšuje parametry ischemie a snižuje počet amputací. Výsledky některých studií naznačují, že ACT může být účinnou strategií při záchraně končetiny u vybraných diabetických pacientů s CLTI (17). **Stimulace míchy (SCS)** je metoda, kdy jsou elektrody implantovány do bederního epidurálního prostoru, připojeny ke generátoru pro stimulaci senzoryckých vláken. Podporuje se aktivace buněčných signálních drah, s uvolněním vazodilatačních molekul se snížením vaskulární rezistence a relaxace hladkého svalstva sledované zlepšením mikrocirkulace (18). **Lumbální sympatektomie (LS)** navozuje vazodilataci kolaterálního oběhu a shunting krve přes kožní arteriovenózní anastomózy a snížením tonu sympatiku. Zlepšuje se okysličení tkání, snižuje poškození tkání. Bolest se snižuje přerušením sympatické nociceptivní vazby a přímým neurolytickým působením na nociceptivní vlákna (19). **Intermitentní pneumatická komprese (IPC)** vede ke zvýšení arteriovenózního tlakového gradientu, který stimuluje endoteliální vazodilatátory, čímž se pozastaví venoarteriální reflex a stimuluje se růst kolaterál. Výsledkem je zvýšení arteriálního průtoku, maximální systolické rychlosti, koncové diastolické rychlosti a pulzního objemu (20). **Hyperbarická oxygenoterapie (HBOT)** zvyšuje transportní kapacitu plazmy pro kyslík, zlepšuje funkci leukocytárního peroxidázového systému, zvyšuje antiedematózní efekt, mobilizuje progenitorové kmenové buňky k angiogenezi. Inhibuje růst bakterií (zejména anaerobů) a vytváří volné radikály, které ničí buněčné struktury bakterií, a zlepšují transport antibiotik závislých na kyslíku. HBOT může hrát pozitivní roli v hojení hlavně neuropatických vředů a ischemií nízkého stupně, které nereagují na konvenční lokální péči. HBOT však nezabrání velké amputaci a neměla by být používána jako alternativa revaskularizace u pacientů s CLTI (21). Prostanoidy zahrnují několik zánětlivých mediátorů, zejména prostaglandin E1 (PGE1), prostacyclin (PGI2) a iloprost. **Prostanoidy** inhibují aktivaci trombocytů a leukocytů, inhibují adhezi a agregaci trombocytů, podporují vazodilataci a vaskulární endoteliální cytoprotekci prostřednictvím antitrombotických a profibrinolytických aktivit. Dle Cochranovské databáze z roku 2018 (hodnoceno 33 studií) mají prostanoidy určitou účinnost při léčbě klidové bolesti a hojení vředů. Jako skupina však prostanoidy (snad kromě iloprostu) nemají významný vliv na snížení rizika amputací nebo mortality u pacientů s CLTI, u kterých není revaskularizace možná (22).

Revaskularizace

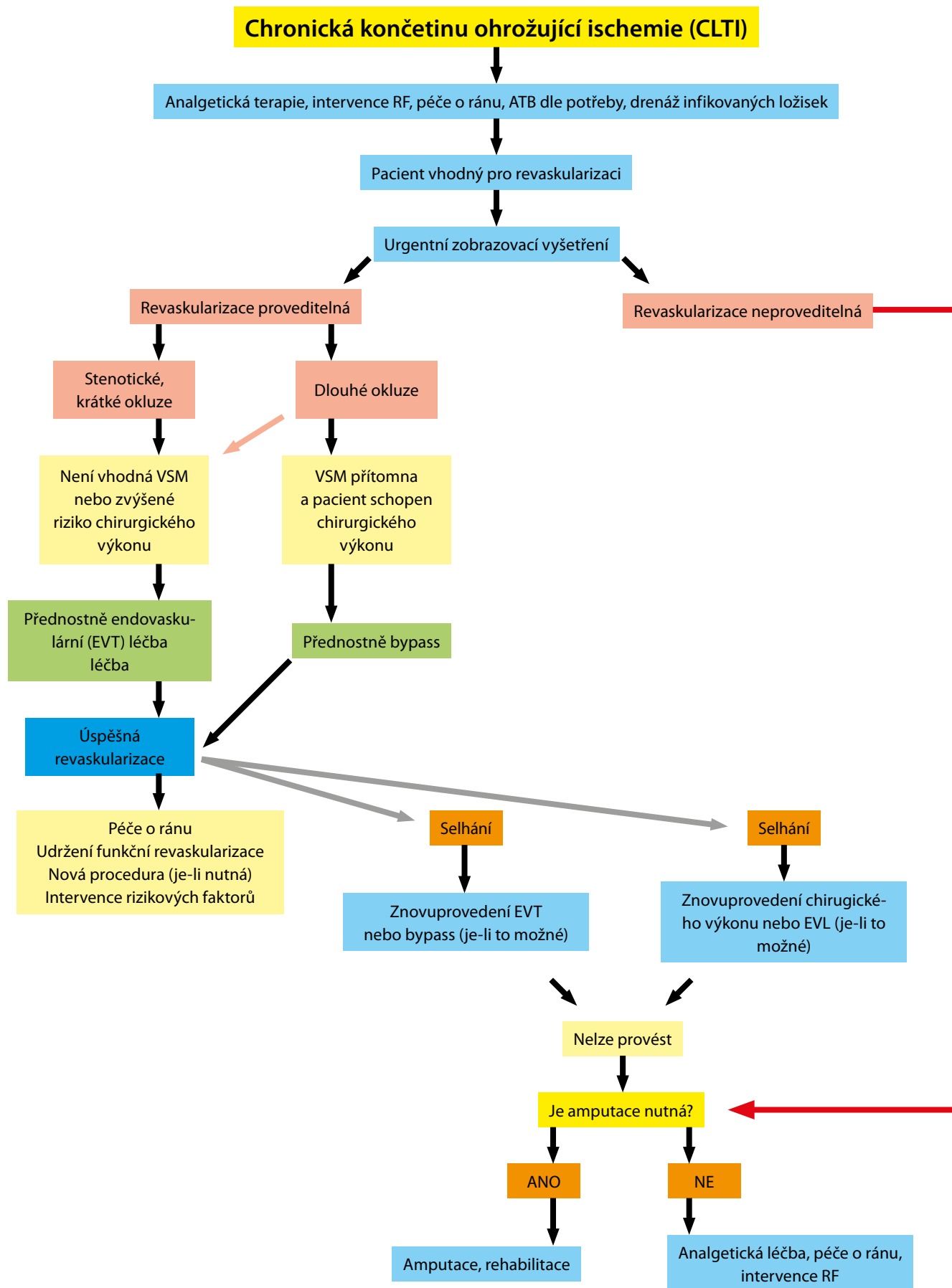
Rozhodnutí, která revaskularizační metoda (endovaskulární, chirurgická, hybridní) je pro pacienta nejvhodnější, by mělo vzejít z konsenzu intervenčního specialisty, cévního chirurga, ev. ošetřujícího lékaře či podiatra, na základě morfologie postižení jednotlivých cév dolních končetin, dostupnosti autologní žíly, komorbidit pacienta a zkušenosti pracoviště (Tab. 3, 4). Pokud se uvažuje o vysoké amputaci (tj. nad kotníkem), vždy je třeba zvážit možnost revaskularizace, která může mít pozitivní vliv na prognózu hojení pahýlu. Během posledních desetiletí došlo k významnému pokroku endovaskulárních technik, ale i zlepšení v anestezii, perioperační péči, což zlepšilo také chirurgické výsledky. Navíc se stále častěji provádí kombinovaný chirurgický a endovaskulární (hybridní) způsob revaskularizace, který se snaží eliminovat nevýhody obou základních přístupů. Centrum zabývající se léčbou pacientů s CLTI musí disponovat širokým spektrem materiálního vybavení pro všechny způsoby revaskularizace. Multidisciplinární konsenzus pak může snadno určit nejlepší způsob léčby. Každá revaskularizace musí být součástí komplexní péče o postiženou končetinu (léčba infekce, debridement, lokální léčba, biomechanické odlehčení, kompenzace diabetu a léčba komorbidit). U septických pacientů s hlubokou infekcí (absces nohou, infekce hlubokého compartmentu) je nutná okamžitá drenáž pod ATB clonou a teprve po zvládnutí sepse provést vyšetření tepen s následnou revaskularizací v řádu dnů. Revaskularizace je léčbou první volby u pacientů s CLTI, kteří tento postup tolerují a když je technicky možná. Efekt revaskularizace vždy kontrolujeme objektivním měřením perfuze (ABI, DUS, TcPO₂). U pacientů s rozsáhlou nekrotizací, infikovanou gangrénou a se závažnými komorbiditami je někdy lépe provést velkou amputaci k zabránění celkových komplikací. Rozhodnutí o provedení amputace by ale mělo být až na základě diskuze s pacientem, cévním chirurgem a intervenčním specialistou. Diabetik by měl být indikován k vysoké amputaci až po vyčerpání všech možností chirurgické, intervenční či konzervativní léčby. Diabetici mají po vysokých amputacích podstatně horší prognózu než lidé bez diabetu (pětiletá mortalita je 70–74 %) (23). Revaskularizace by se neměla provádět u pacientů bez reálné šance na zhojení defektu při nevyhnutelné vysoké amputaci, u pacientů s vysokým operačním rizikem, s velmi špatnou životní prognózou, ve velmi špatném funkčním stavu, imobilních, s rozsáhlou destrukcí tkáně, bez možnosti rekonstrukce funkční nohy. Volba revaskularizace nebyla po mnoho let standardizována; bylo založena většinou na osobních zkušenostech a preferencích zkušených chirurgů a intervenčních specialistů. V roce 2019 (11) byl navržen nový koncept revaskularizace založený na důkazech (EBR, evidence-based revascularization). Tento strukturovaný koncept (Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) se skládá a) z odhadu rizika pacienta, b) závažnosti stavu končetiny, c) anatomie tepenného systému. Systém stratifikuje anatomickou závažnost v segmentu femoro-popliteálním, infrapopliteálním a inframalleolárním s ohledem na přítokové cesty aortoiliacké osy, společně a hluboké femorální tepny pomocí třístupňové klasifikace, která přímo koreluje s průchodností preferované cílové arteriální dráhy (TAP – target arterial path) a určením odhadu průchodnosti končetiny po provedené intervenci. Úspěšná revaskularizace by tak měla zaručit obnovení dostatečného tepenného průtoku z tepen pánve, oblasti

třísla, stehna do nohy přes cílovou arteriální dráhu, tedy do nejvhodnější bérkové tepny, zajišťující kvalitní přítok do postiženého segmentu na základě angiosomální distribuce (24). Metodou volby u postižení v oblasti bifurkace AFC zůstává endarterektomie (malé perioperační komplikace a dlouhodobou průchodností) (25). Léčba postižení pánevních tepen je dnes doménou hlavně endovaskulárních technik (PTA/stenting) s kvalitní dlouhodobou průchodností a překonává vysoké chirurgické riziko operace (26). Součástí konceptu GLASS je i hodnocení procedurálního rizika. Odhad rizika pro pacienta zahrnuje kompletní posouzení celkových rizik pacienta z hlediska záchrany končetiny, perioperačního rizika a délky života, protože ne všichni pacienti s CLTI jsou únosní revaskularizace. Vysoké riziko bylo definováno jako 30denní přežití < 95 % a dvouleté přežití < 50 %. Střední riziko definováno jako 30denní přežití 95–97 % nebo dvouleté přežití 50–70 %. Nízké riziko bylo definováno jako 30denní přežití > 97 % nebo dvouleté přežití > 70 % (27). Přínosy revaskularizace jsou spojeny nejen se závažností ischemie, ale také se stadiem WIfI. Vysoký přínos revaskularizace náleží všem symptomatickým pacientům s těžkou ischemií (WIfI stupeň 3), pokud to klinický stav umožňuje. Revaskularizaci je třeba vzít v úvahu i v případě špatného hojení rány, progresivního klinického zhoršování přes cílenou péči po 4–6 týdnech (velikost defektu není zmenšena o ≥ 50 %) (11). Konzervativní léčba by mohla být úspěšná u pacientů s menší ztrátou tkáně nebo infekcí, mírnou až středně těžkou ischemií. Nedávné studie prokázaly, že u těchto pacientů bylo konzervativním přístupem dosaženo 87% hojení ran a 90% záchrany končetiny, s omezenou potřebou odložené revaskularizace (14 %) (28).

Nekonvenční endovaskulární výkony u nemocných s CLTI

Distální žilní bypass může vést k výraznému zlepšení perfuze nohy s velmi dobrou dlouhodobou průchodností za předpokladu dobrého přítoku do tepen nohy a výtoku z tepen nohy a kvalitního autologního žilního štěpu. EVL má výhodu v jeho malé invazivitě, mnohočetné opakovatelnosti a menší limitaci při špatném outflow. Dříve bylo cílem revaskularizace u pacientů s ICHDK dosáhnout obnovení periferní pulzace obvykle zpřechodněním nejlépe dostupné tepny. V poslední době se využívá konceptu angiozomů. Noha je rozdělena do tří kompartmentů (angiosomů), které odpovídají zásobení jednotlivých bérkových tepen. Přímá revaskularizace vede k obnovení průtoku a perfuze tepny v oblasti ulcerace. Nepřímá revaskularizace, zaměřená na nejkvalitnější arterii, vede jen k obnovení přítoku prostřednictvím kolaterálních cév ze sousedních angiosomů, což nemusí být z hlediska hojení ulcerace dostatečné. U diabetiků, kteří mají obvykle špatné kolaterály, je přímé obnovení průtoku v tepně zásobující postiženou oblast pravděpodobně nejlepší forma revaskularizace (29). Míra selhání konvenční antegrádní revaskularizace intraluminálním nebo subintimálním způsobem u okluzivních lézí v infrapopliteální oblasti pohybuje mezi 10–40 %, a to i přes použití inovativních technologií a vývoj vyhrazených zařízení (30). V posledních několika letech došlo k velkému vývoji endovaskulárních strategií koncipovaných tak, aby rekanalizovaly některé složité nálezy bérkového řečiště u CLTI a umožnily tak léčbu většího počtu pacientů. Bylo navrženo několik alternativních technik pro zvýšení šance na

Tab. 3. Algoritmus léčby CLTI dle ESC 2019 (3)



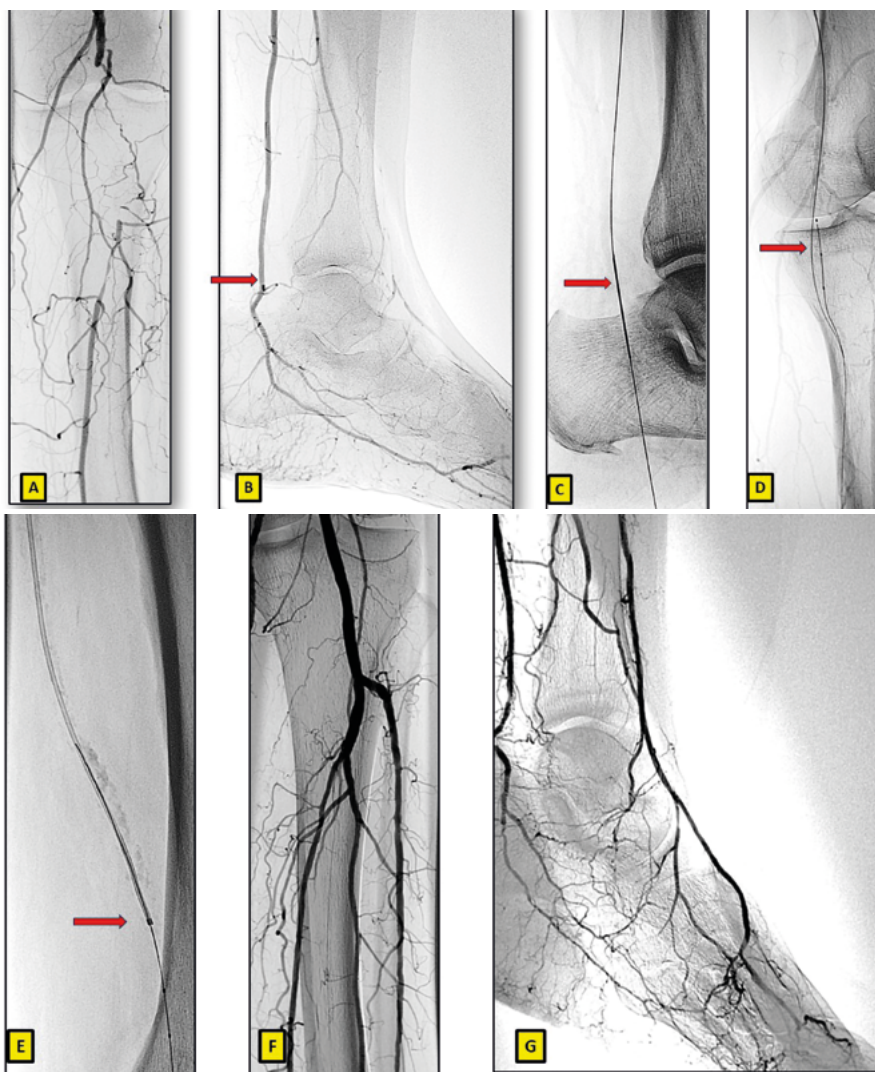
Tab. 4. Stručné doporučení pro léčbu CLTI (6) (upraveno dle ESC 2017)

Doporučení pro léčbu CLTI
Časná identifikace ztráty tkáně a případné infekce spolu s následným odesláním k vaskulárnímu specialistovi jsou nutné pro záchranu končetiny.
Urgentně vyšetřete a lečte pacienty se známkami nebo symptomy ICHDK a infekce nohy, protože jsou zvláště ohroženi vysokou amputací končetiny.
U pacientů s CLTI je indikováno stanovení rizika amputace.
Zajistěte intenzivní management KV rizika, včetně odvykání kouření, léčby hypertenze, kompenzace diabetu, léčby statiny a antiagreganci.
Vyhodnotte arteriální řečiště celé DK s podrobným zobrazením podkolenních a pedálních tepen v anteroposteriorním a laterálním zobrazení.
Indikace typu revaskularizace by měla být konsenzem endovaskulárního, cévně chirurgického a ošetřujícího lékaře.
Neindikujte revaskularizaci u pacientů, u kterých je z hlediska prognózy pacienta poměr rizika a benefitu revaskularizace nepříznivý.
Revaskularizace pro záchranu končetiny je indikována vždy, pokud je uskutečnitelná.
Při revaskularizaci u pacienta s ulcerací je nutné obnovit přímý průtok alespoň v jedné z tepen nohy, přednostně v tepně, která zásobuje anatomickou oblast ulcerace.
Po zákroku vyhodnotte účinnost revaskularizace objektivním měřením perfuze.

úspěch u tibioperoneálních okluzí: technika pedál-plantární smyčka pro revaskularizaci tepen nohy, retrográdní rekanalizace popliteální tepny (Obr. 1 a 2), subintimální rekanalizace, metoda lithotrypse, distální venózní arterializace (obrácení venózního toku po arterializaci zachovalého žilního řečiště se může obnovit perfuze distální končetiny) (31).

Revaskularizace založená na důkazech

Chirurgická revaskularizace byla po desetiletí zlatým standardem léčby pacientů s CLTI. Nástup nových endovaskulárních technologií s nárůstem erudice intervencionalistů a počtu úspěšných zákroků využívajících tento přístup vedl k vysoké technické úspěšnosti s dobrými krátkodobými výsledky (32). Většina terapeutických postupů a doporučení v léčbě CLTI se dosud opírala o studii „Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg“ (BASIL) (33), která představovala po mnoho let jedinou randomizovanou studii srovnávající EVL a chirurgickou léčbu. Studie BASIL dospěla k závěru, že u pacientů s CLTI v důsledku infrainguinálního onemocnění byly strategie „bypass-surgery-first“ a strategie „balon-angioplasty-first“ spojeny s podobnými výsledky, pokud jde o přežití bez amputace po dvou letech. Kohorta s chirur-

Obr. 1. Retrográdní rekanalizace bérce tepen levé dolní končetiny

A, B – Úvodní AG s nálezem uzávěru a. poplitea (AP) a a. tibialis anterior (ATA); C – Retrográdní punkce a. tibialis anterior (ATA) se zavedením vodiče (šipka); D – Antegrádní zavedení vodiče z femorálního přístupu s 6F pouzdrém k distálnímu konci retrográdně zavedeného vodiče z ATP; E – Zachycení vodiče do pouzdra (šipka). Následuje jeho vytažení přes pouzdro vně pacienta a po něm antegrádní zavedení PTA katétru k rekanalizaci uzávěru AP a ATA; F, G – Závěrečná AG ukazuje průchodně všechny tepny bérce a nohy; (AG z archivu MUDr. P. Maštalky, Angio a.s., Kolín)

Obř 2. Technika pedál-plantární smyčky pro revaskularizaci tepen nohy (z archivu MUDr. S. Hellera, Ph.D., Angio a.s., Příbram)

A,B – Úvodní DSA s uzávěry a. tibialis ant. (ATA), stenózami a. fibularis a ATP. Uzávěr a. dorsalis pedis; C – Projití vodičem do uzavřené ATA a ADP a jeho zavedení do a. plantaris s následnou PTA; D – Závěrečná AG po EVL s rekonstrukcí všech 3 bérceových tepen a tepen nohy.

gickou léčbou (bypass) ale vykazovala významně nižší riziko úmrtí, amputace nebo obojího. Studie BASIL se s odstupem nepovažovala za použitelnou v reálném světě, hlavně kvůli vývoji širokého spektra novějších zařízení a technik v EVL. Volba mezi otevřenou operací a EVL jako počáteční léčbou, se mezi chirurgy velmi liší. Většinou závisí na operačním riziku pacienta, postižení tepenného řečiště a dostupnosti vhodného autologního žilního konduitu, stejně jako na preferencích pacienta, preferencích a dovednostech chirurga. Studie BEST-CLI (mezinárodní, randomizovaná, prospektivní, multicentrická, otevřená studie) měla za cíl zjistit, zda je EVL u pacientů s CLTI lepší než chirurgická (34).

Studie zahrnovala dvě paralelní studie založené na předoperačním posouzení dostupnosti autologního žilního konduitu velké safény (VSM) pro bypass. První kohorta zahrnovala pacienty s dostupnou VSM a druhá kohorta pacienty, kteří potřebovali alternativní bypass. Primárním výsledným měřítkem byla kombinace amputace nad kotníkem, velká reintervence nebo smrt z jakékoli příčiny. Do kohorty 1 bylo zařazeno celkem 1434 pacientů s dostupnou VSM, přičemž 718 podstoupilo chirurgický bypass a 716 dostalo EVL. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 42,6 % operační skupiny a u 57,4 % u endovaskulární. Velká reintervence byla provedena u 9,2 % pacientů patřících do chirurgické skupiny a u 23,7 % pacientů patřících do endovaskulární skupiny. Amputace nad kotníkem vyskytly u 10,4 % chirurgické skupiny a u 14,9 % u endovaskulární. Incidence úmrtí z jakékoli příčiny a předoperační úmrtí byly u obou skupin podobné. Do kohorty 2 bylo zařazeno celkem 396 pacientů bez adekvátní VSM, přičemž 197 bylo léčeno chirurgicky a 199 EVL. V chirurgické skupině bylo provedeno 48 bypassů alternativními autologními žilami a 119 bypassů protetickým konduitem. Primární výsledky MALE nebo úmrtí z jakékoli příčiny se vyskytly u 42,8 % pacientů patřících do chirurgické skupiny a u 47,7 % pacientů patřících do skupiny endovaskulární. Chirurgická skupina vykazovala lepší výsledky, pokud jde o dobu do velké reintervence, zatímco mezi těmito dvěma skupinami nebyly zaznamenány žádné

rozdíly v době do amputace nad kotníkem nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Celkové výsledky této studie naznačují, že předoperační plánování u pacientů s CLTI by mělo zahrnovat posouzení rizika pacienta a dostupnost VSM. U pacientů s dobrou kvalitou VSM byl žilní bypass lepší počáteční strategií. Naopak pacienti bez adekvátních žilních konduitů profitovali z EVL. Limitací studie byla skutečnost, že jen 13 % center mělo k dispozici multidisciplinární tým. Ve 28 % centrech prováděl intervence jen cévní chirurg. Až 75 % intervenčních výkonů prováděli lékaři primárně nespécializovaní na EVL s 15 % technickým neúspěchem a převedení na chirurgickou léčbu. Multicentrická randomizovaná studie BASIL-2 (Bypass versus angioplasty for severe ischaemia of the leg) (35) analyzovala 345 pacientů s CLTI s potřebou infrapopliteální revaskularizace, s/nebo bez potřeby FP revaskularizace. Cílem bylo porovnat efektivitu žilního bypassu, jako první léčebné strategie revaskularizace CLTI (n = 172) v porovnání s EVL, jako metodou první volby (n = 173) v prevenci vysoké končetinové amputace a mortality u pacientů s CLTI. Pacienti byli sledováni v průměru 2 roky. Primární cílový parametr – amputation-free survival (čas do první vysoké amputace nebo do úmrtí pacienta z jakékoliv příčiny), byl zaznamenán u 63 % (n = 108) pacientů v chirurgické větvi, v porovnání s 53% (n = 92) pacienty v endovaskulární větvi. Chirurgická revaskularizace s paušálním použitím žilního bypassu vedla k 35% nárůstu amputací nebo mortality v porovnání s větvi s EVL jako prvním metodou léčby. Výhoda EVL spočívala v nižší mortalitě a delším přežíváním. Výsledky studie BASIL-2 doporučují EVL léčbu u pacient s CLTI a infrapopliteálním postižením jako první zvolenou možnost. Obě studie (BASIL-2 a BEST-CLI) ukazují na nutnost individuálního přístupu při posuzování určení optimální léčby u konkrétního pacienta v rámci multidisciplinárního rozhodování. Volba nejlepší chirurgické nebo EVL pro určitého pacienta závisí i na zkušenostech jednotlivých center, resp. jednotlivých lékařů, kteří kvalitně a dostatečně provádí léčbu CLTI. Dostatečné a kvalitní materiální vybavení pracoviště je samozřejmě podmínkou.

Závěr

CLTI je nezávažnější forma ICHDK a je spojena s vysokou mortalitou, četností amputací a zhoršenou kvalitou života. Léčba CLTI je stále jednou z nejsložitějších jak pro cévní chirurgy, tak pro intervenční specialisty, podiatry. Je jednou z největších zátěží pro ekonomiku zdravotnického systému na celém světě. Snaha zlepšit způsob léčby pacientů s CLTI pomocí revaskularizace založené na důkazech vede ke změnám v řadě globálních vaskulárních doporučení, kdy je v managementu této patologie zásadní přesná stratifikace s ohledem na všechny rizikové faktory, anatomii cévního systému a možnosti léčby. V řadě studií je zjištěné, že pacienti jsou si zjevně podobní v celkovém riziku, komorbiditách a klinických charakteristikách, ale mají významné

rozdíly ve výsledcích po revaskularizačním postupu. Snahou by mělo být provádět pouze výkony, kde je dobře vyvážený poměr rizika a přínosu pro samotného pacienta. Důrazně se doporučuje multidisciplinární přístup (cévní chirurg, angiolog, intervenční specialista, anesteziolog) pro jednotlivé případy s určením nejlepší revaskularizační léčby s ohledem na výsledky nedávnou publikovaných randomizovaných studií. Všem pacientům s CLTI by měla být poskytnuta nejlepší lékařská terapie, včetně použití antitrombotik, antihypertenziv a nových antidiabetik, jakož i poradenství v oblasti odvykání kouření, diety, cvičení a péče o nohy. Přístupy regenerativní medicíny (např. buněčné, genové terapie) pro CLTI by měly v současnosti být omezeny na přísně prováděné randomizované klinické studie.

LITERATURA

1. Fowkes FG, 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*. 2013;382:1329-1340.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. TASC II Working Group. *Int Angiol*. 2007;26:81-157.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink, et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar;55(3):305-368.
4. Peige S, Rudan D, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis, *The Lancet Glob Health*. 2019 Aug;7(8):e1020-e1030.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1642-1651.
6. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-234.
7. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):939-944.
8. Mitsuyoshi T, Osamu L, Norihiko O, et al. Social isolation in patients with chronic limb-threatening ischemia: a cross-sectional study *Scientific Reports* volume 13, Article number: 1933(2023).
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
10. Cecchini AL, Biscetti F, Rando MM, et al. Dietary Risk Factors and Eating Behaviors in Peripheral Arterial Disease (PAD) *Int.J. Mol. Sci*. 2022;16:10814.
11. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Globální vaskulární směrnice pro léčbu chronické ischemie ohrožující končetiny. *J. Vasc. Surg*. 2019;69:3S-12S.
12. Juszczak MT, Taib B, Rai J, Iazzolino L, Carroll N, et al. Impact of sarcopenia in aortoiliac occlusive disease in Mediterranean population *J. Vasc. Surg*. 2018;68 :1114-1125.
13. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, et al. Long-Term Visit-to-Visit Glycemic Variability as a Predictor of Major Adverse Limb and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes *J. Am. Heart Assoc*. 2023;7:e025438.
14. Zha ML, Cai JY, Chen HL. A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253-259.
15. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-229.
16. Yunir E, Kurniawan F, Rezaprasga E, et al. Autologous Bone-Marrow vs. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients *Int J Stem Cells*. 2021 Feb 28;14(1):21-32.
17. Husakova J, Bem R, Jirkovska A, et al. Comparison of Three Methods for Preparation of Autologous Cells for Use in Cell Therapy of Chronic Limb-Threatening Ischemia in People with Diabetes. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Apr 24:15347346221095954
18. Pieri S, Agresti P, Ialongo P, et al. Lumbar sympathectomy under CT guidance: therapeutic option in critical limb ischaemia. *Radiol Med*. 2005;109:430-437.
19. Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:112-119.
20. Naoum JJ, Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9:99-102.
21. Karos SJ, Delis KT, Turner NS, et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up. *J Vasc Surg*. 2008;47:543-549.
22. Vietto V, Franco JV, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD006544.
23. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375.
24. Miki Fujii, Hiroto Terashi: Angiosome and Tissue Healing. *Ann Vasc, DiS*. 2019 Jun 25; 12(2):147-150.
25. Kuma S, Tanaka K, Ohmine T, et al. Clinical Outcome of Surgical Endarterectomy for Common Femoral Artery Occlusive Disease. *Circ J*. 2016;80(4):964-969.
26. Bracale UM, Giribono AM, Spinelli D, et al. Long-term Results of Endovascular Treatment of TASC C and D Aortoiliac Occlusive Disease with Expanded Polytetrafluoroethylene Stent Graft. *Ann Vasc Surg*. 2019 Apr;56: 254-260.
27. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, et al. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005 Jun 22;5:14.
28. Gabel J, Bianchi Ch, Possagnoli I, et al. Multidisciplinary approach achieves limb salvage without revascularization in patients with mild to moderate ischemia and tissue loss. *J Vasc Surg*. 2020 Jun;71(6):2073-2080.
29. Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;65(4):1208-1219.
30. Popplewell MA, Davies HOB, Meecham L, Bate P, et al. A Comparison of Outcomes in Patients with Infrapopliteal Disease Randomised to Vein Bypass or Plain Balloon Angioplasty in the Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Aug;54(2):195-201.
31. Schmidt A, Schreve MA, Huizing E, et al. Postprocedural Management in Patients After Percutaneous Deep Venous Arterialization: An Expert Opinion *J Endovasc Ther*. 2020;27(4):658-665.
32. Majmudar M, Patel KN, Doshi R, et al. Comparison of 6-Month Outcomes of Endovascular vs Surgical Revascularization for Patients With Critical Limb Ischemia. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2227746.
33. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1925-1934.
34. Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. BEST-CLI Investigators. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022;387:2305-2316.
35. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, et al. BASIL-2 Investigators. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;S 0140-6736(23)00462-2.



1. kongres diabetologie pro praxi

14. 2. 2024
PARKHOTEL
PLZEŇ

AKCE SE USKUTEČNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň,
U Borského parku 31, Plzeň

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s I. interní klinikou FN Plzeň

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2023: 700 Kč
- při registraci od 1. 1. 2024: 900 Kč
- na místě: 1 100 Kč
- 25% sleva pro lékaře do 35 let

Předplatitelé časopisů **Vnitřní lékařství**
a **Medicína pro praxi** na rok 2024
mají nárok na **50% slevu**
z registračního poplatku.

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního
vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK
ohodnocena 6 kredity pro lékaře.



www.visitplzen.eu

V lednu 2023 jsme v Olomouci uspořádali 1. ročník Kongresu diabetologie pro praxi. Vzhledem k tomu, že kapacita sálu byla zcela zaplněna a účastníkům se odborný program velice líbil, rozhodli jsme se, že budeme nejen pokračovat v tradici olomouckých kongresů, ale navíc tuto vzdělávací akci zorganizujeme i v Plzni, aby se vynikající přednášky dostaly k širšímu okruhu posluchačů.

V únoru 2024 se na vás tedy těšíme na prvním ročníku Kongresu diabetologie pro praxi v Plzni.

Diabetes mellitus a kardiologie

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Diabetes a kardiovaskulární riziko** – Karásek D.
- **Fibrilace síní u diabetiků** – Vančura V.
- **Diabetes a sport** – Rušavý Z.

Diabetes mellitus a uro-gynekologická problematika

doc. MUDr. Tatána Šrámková, CSc.

- **Diabetik v urologické ambulanci** – přednášející bude doplněn
- **Diabetes a těhotenství** – přednášející bude doplněn
- **Diabetik z pohledu androloga** – Šrámková T.

Diabetes a játra

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

- **Jaterní steatóza a diabetes**

Diabetes mellitus jako psychosomatický problém

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

- **Dopad diabetu na psychiku** – Štechová K.
- **Dopad psychiky na diabetes** – Krollová P.
- **Jak diabetologům pomáhá spolupráce s psychologem** – Maková T.

Obezita

MUDr. Roman Dohnal

- **Nízkosacharidová strava** – Dohnal R.
- **Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů** – Vyskočilová J.
- **Spektrum bariatrických operací** – Dočkal J.

Vše podstatné
najdete na webu:
www.diabetologieplzen.cz



Netraumatický kompartment syndrom dolních končetin

David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Netraumatický kompartment syndrom je závažný stav, který postihuje svalové prostory typicky u nemocných po ischemickém infarktu při akutní končetinové ischemii a může mít vážné následky pro postiženou končetinu a celkový zdravotní stav pacienta. Tento syndrom je charakterizován zvýšeným tlakem v uzavřeném intrafasciálním prostoru, což vede ke kompresi svalů, cév a nervů vedoucí k prohloubení ischemie a až nevratnému poškození těchto struktur. Včasná diagnóza a léčba jsou klíčové pro minimalizaci rizika komplikací a zachování funkce končetiny. V tomto článku se zaměříme na definici, patofyziologii a důležité klinické aspekty netraumatického kompartmentového syndromu.

Klíčová slova: kompartment syndrom, akutní končetinová ischemie, fasciotomie.

Non-traumatic lower limb compartment syndrome

Non-traumatic compartment syndrome is a serious condition that affects muscle compartments typically in patients after ischemic insult during acute limb ischemia and can have serious consequences for the affected limb and the patient's overall health. This syndrome is characterized by increased pressure in the intrafascial space, leading to compression of muscles, blood vessels and nerves leading to worsening ischemia and even irreversible damage to these structures. Early diagnosis and treatment are crucial to reduce the risk of complications and preserve limb function. In this article, we review the definition, pathophysiology and important clinical aspects of non-traumatic compartment syndrome.

Key words: compartment syndrome, acute limb ischemia, fasciotomy.

Úvod a definice

Netraumatický kompartmentový syndrom (KS) je stav charakterizovaný zvýšeným tlakem v uzavřeném intrafasciálním prostoru, který vede ke sníženému krevnímu průtoku a kompresi svalů, cév a nervů. Tento syndrom může být způsoben různými příčinami. Netraumatický KS je způsoben nejčastěji jako následek prolongované ischemie při akutní končetinové ischemii, ale může být způsoben i jinými příčinami, jako jsou zánětlivé procesy, krvácení, popáleniny, sepse.

Patofyziologie

Patofyziologie netraumatického KS je spojena s rozvojem vzestupu tlaku v svalovém kompartmentu, který negativně ovlivňuje krevní zásobení a tkáňovou perfuzi. Zvýšený tlak v kompartmentu vede ke kompresi cév, což snižuje arteriální krevní přítok a zhoršuje venózní návrat. To vede k ischemii všech orgánů v daném intrafasciálním prostoru.

Typické svalové prostory, kde se nejčastěji KS může rozvinout, jsou bérce, předloktí, méně často stehno. Vzácně mohou být postiženy i hýždě či hluboké zádové prostory, ale to vzácně, typicky při polytraumatech.

Normální tlak interfasciální tlak na bérce se pohybuje v rozmezí 0–8 mm Hg (1). Při hodnotě nad 30 mm Hg již dochází k blokadě žilního návratu a k rychlé progresi tlaku v intrafasciálním prostoru.

Ischemie svalů způsobuje dále uvolňování metabolitů, jako je např. mléčná kyselina, které podporují zánětlivou reakci. Zvýšená permeabilita kapilár vede k úniku intravaskulární tekutiny extravazálně a způsobuje otok intersticia. Hypoxemie dále vede také k intracelulárnímu edému buněk, což dále zvyšuje tlak v kompartmentu, což vede k dalšímu snížení tkáňové perfuze a dalšímu zhoršení hypoxie.

Z patofyziologického pohledu je důležité uvolnění myoglobinu z nekrotických svalových buněk. Tato relativně malá bílkovina pro-

cháží snadno přes glomerulární membránu a následně dochází k její precipitaci v tubulech a rozvoji pigmentových válců, které tubuly mechanicky ucpávají. Dále dochází k akutní tubulární nekróze způsobené nejspíše zánětem při uvolnění volných radikálů (v důsledku reakce hemového jádra myoglobinu s kyslíkem). Toto může vést k akutnímu selhání ledvin (2).

Klinický obraz

Netraumatický KS je charakterizován různými symptomy, které se vyvíjejí v důsledku zvýšeného tlaku v postiženém svalovém kompartmentu. K diagnostice a hodnocení závažnosti KS se často používá pravidlo 5P:

Bolest (Pain): Pacienti trpí intenzivní a neustupující bolestí v postižené oblasti.

Parestezie: Pacienti mohou uvádět necitlivost, brnění nebo mravenčení v postižené oblasti. To je způsobeno poruchou nervového vedení v důsledku tlaku na nervové struktury.

Paralýza: Pokročilý KS může způsobit poruchy pohyblivosti a paralýzu postižené končetiny. Pacienti nemohou provádět normální pohyby nebo aktivně ovládat končetinu.

Pulz absence: V postiženém kompartmentu může docházet ke snížení nebo úplnému přerušení pulzu v tepnách postižené končetiny.

Bledost kůže (Pallor): Kůže v postižené oblasti může být bledá a studená.

Přítomnost těchto příznaků je nicméně již pozdní stadium KS, kdy je útlakový syndrom již vyjádřen a je tedy nutné okamžité jednání k zabránění dalšího poškození tkání.

Diagnostika

Diagnóza KS vyžaduje pravidelné klinického hodnocení stavu končetiny a případně měření tlaku ve svalovém kompartmentu. Důležitým aspektem je zvážení rizika rozvoje kompartment syndromu. Klinické vyšetření zahrnuje důkladný fyzický a neurologický status pacienta. Lékař posuzuje přítomnost typických příznaků a symptomatického obrazu, včetně intenzivní bolesti, otoku, napětí a poruch pohyblivosti s důrazem na sledování těchto parametrů v čase. Využíváme také pravidelné měření obvodů postižené končetiny typicky na lýtku a na stehnu.

Právě dynamická změna k horšímu – tedy po zlepšení prokrvení a stavu citlivosti a hybnosti dochází u nemocného k novému zhoršení bolesti s poruchou cití a hybnosti a současně dochází k rychlému nárůstu měřených obvodů končetiny – je pro diagnózu netraumatického KS zcela typická.

V laboratoři je důležité sledovat kromě základní biochemie, krevního obrazu a parametrů koagulace také další biochemické parametry, a to zejména myoglobin, kreatinkinázu (CK) a pH krve. Zvýšená hladina myoglobinu a CK je jasnou známkou svalového poškození a již přítomné rhabdomyolýzy. Nicméně hodnocení těchto dvou parametrů není zcela jednoduché. V případě uzávěru krevního přítoku do svalu dochází sice k rozpadu myocytu a uvolnění intracelulárních proteinů do krve, ale chybějící krevní průtok přes žilní systém nevede často zprvu k výraznějšímu vyplavení těchto bílkovin do systémové cirkulace. Vysoký nárůst hladin vidíme typicky až po dosažení reperfuze. Kyselý pH dané

anaerobním metabolismem při ischemii zvyšuje pravděpodobnost precipitace myoglobinu v ledvinách a rozvoji akutního selhání ledvin.

Z výše uvedeného je klíčové nabírat myoglobin a CK opakovaně a hodnotit jejich hladinu s ohledem na stav reperfuze. V případě pokračujícího nárůstu hladin i přes obnovené krevní zásobení musíme myslet právě na rozvoj KS. V rámci hodnocení dynamiky hladin je ale potřeba vzít v patrnost i rozdílný biologický poločas. Poločas myoglobinu je 2–3 hodiny, velmi rychle se vylučuje do moče, kde může být zachycena myoglobinurie. Ta je spojena s rizikem rozvoje akutního selhání ledvin. Vzhledem k dynamice vylučování myoglobinu je možné mít vysoké hodnoty CK a již negativní myoglobinurii.

CK začíná vzrůstat za 2 až 12 hodin od ischemického inzultu a maximum dosáhne za 24 až 72 hodin. Sérový poločas je 36 hodin a pokles je cca o 50 % přechází hladiny/den (3).

Invazivní měření tlaku ve svalovém kompartmentu je bráno jako nejpřesnější diagnostický postup a zlatý standard. Jedná se o invazivní proceduru, při které se pomocí tlakového senzoru měří tlak v postiženém kompartmentu. Diagnostickým kritériem je tlak nad 30 mm Hg (4).

Vzhledem k důležitosti zachování perfuzního tlaku se rovněž využívá rozdíl diastolického tlaku a změřeného intrafasciálního tlaku. Tato veličina je označována jako delta p a při hodnotě nižší než 30 mm Hg je velmi spolehlivá, ale zejména pro diagnózu u traumatického kompartment syndromu (4, 5).

Zobrazovací metody jako CT či MRI jsou schopny odhalit edém v intramuskulárním prostoru, ale v diagnostice se běžně nepoužívají. Problémem je zejména interpretace nálezu ve smyslu škálování závažnosti KS.

V poslední době se objevují práce, které se zaměřují na možnost využití neinvasivních vyšetření k časnému odhalení KS. Jedná se zejména o transkutánní měření kyslíku, dále laserovou pletysmografii a spektroskopii pomocí blízkého infračerveného záření (NIRS). Nicméně žádná s těchto metod nemá ucelená data s jasným místem v diagnostickém algoritmu. U laserové pletysmografie je popsán opožděný hyperemický průtok krve svalem ve srovnání s druhostrannou končetinou. Ale toto bylo testováno pouze u traumatického KS (6).

Měření transkutánní tenze kyslíku (TcPO₂) nám umožňuje detekovat úroveň prokrvení na kapilární úrovni kůže. Víme, že hodnoty pod 30 mm Hg jsou spojeny s ohrožením končetiny a nutností amputace. V diagnostice netraumatického kompartment syndromu není tato metoda běžně používána, nicméně opakovaná vyšetření mohou poukázat při poklesu parciální tenze na rozvoj opětovné ischemie při rozvíjejícím se KS. Není známa kritická hodnota pro provedení fasciotomie. V poslední době se objevuje úvahy možnosti využití kontinuálního měření TcPO₂ přenosným zařízením, ale jedná se zatím pilotní práce, bez klinického dopadu (7).

Asi nejpřesnější metodou je NIRS pro možnost kontinuálního sledování oxymetrie s možností současného porovnání s druhou končetinou. Nicméně publikované práce se zabývají typicky traumatickým KS, kde na poraněné končetině, která je ohrožena rozvojem KS, je zprvu hyperemie se vzrůstem hodnoty oxymetrie a pokles svědčí pro možnost rozvoje KS (8). Kontinuální měření s porovnáním s druhou končetinou a zejména pokles po přechodném zlepšení je jednoznačným indikáto-

rem rozvíjejícího KS. Pro akutní netraumatický KS není tato metoda validována a není stanovena „cut off“ hodnota indikující fasciotomii.

Prognóza

Prognóza netraumatického KS závisí na různých faktorech, zejména na jeho velikosti, rychlosti jeho rozvoje, délce jeho trvání a zejména rychlosti diagnózy a léčby. Důležitý je také celkový stav nemocného, komorbidity (zejména přítomnost chronického onemocnění ledvin, diabetes mellitus...) a rezervy organismu.

Pokud je KS včas diagnostikován a adekvátně ošetřen, je možné minimalizovat komplikace a zachovat funkci postižené končetiny. Avšak v pokročilých případech může docházet k vážným komplikacím, včetně rizika ztráty končetiny, akutnímu selhání ledvin, a dokonce i úmrtí.

Při protražované ischemii se objevuje jako první ztráta funkce a následně trvalé postižení u periferních nervů. Ztráta funkce se objevuje již do 2 hodin, k nevratným změnám dochází kolem 6 hodin, a proto je provedení fasciotomie indikováno ideálně to této doby. Při trvání KS mezi 6–12 hodinami již dochází k trvalému postižení u 2/3 nemocných (9). Trvání KS nad 12 hodin je spojeno již s velmi vysokým rizikem amputace končetiny, a i rozvojem selhání ledvin až multiorganového selhání s rizikem smrti.

Rizikové faktory KS

KS se vyskytuje u post-ischemického poškození končetiny relativně často. Uvádí se výskyt, asi 10–20 % nemocných s akutní končetinovou ischemií. Nutnost fasciotomie je kolem 0,15–0,45 % a je daleko nižší než u nemocných s traumatickým KS (10).

Rizikové faktory rozvoje KS jsou zejména délka ischemie a současně její hloubka, dále rychlost rozvoje ischemie. Daleko větší riziko rozvoje KS mají nemocní bez předchozí ischemické choroby dolních končetin, typicky při akutní embolizaci do periferního tepenného systému (kardioembolizace, embolizace z výdutě atd.) z důvodu chybní vyvinutého kolaterálního oběhu, který zmenšuje hloubku ischemie při akutním uzávěru hlavní přírodní tepny.

Z laboratorních vyšetření nám může pomoci k odhadu rozvoje KS hodnota kreatininkýzy (CK). Hodnota CK nad 4000 UI/l je spojena již s vysokou pravděpodobností rozvoje KS (11).

Velmi přesným prediktorem rozvoje KS je také kombinace hodnoty CK, chloremie a hodnoty urey. V případě elevace CK nad 4000 UI, chloremie nad 104 mmol/l a hodnoty urey pod 10 mmol/l se KS objevuje vždy, v případě všech hodnot negativních pak nikdy (12).

Léčba kompartment syndromu

Jedinou účinnou léčbou KS je fasciotomie, což je chirurgický zákrok vedoucí k protěti kůže, podkoží a fascie, který vede k vyhrnutí oteklých svalů a dekompresi postiženého kompartmentu s obnovením cévního zásobení na úrovni makro- i mikrocirkulace.

Farmakologická antiedematózní léčba se u KS nevyužívá, dříve používaný manitol je kontroverzní. Existují malé série referující, že podání manitolu u traumatického KS může vést ke snížení intrafasciálního tlaku (13). U netraumatického KS je větší riziko přesunu vysokomolárního osmoticky působícího manitolu přes porušený cévní endotel, a zhoršení

extravaskulárního intersticiálního otoku. Podání manitolu je ale účinnou prevencí rozvoje akutního selhání ledvin, pomocí forsírované diurézy k zabránění precipitace myoglobinu v tubulech a jeho antioxidačním efektem.

Rozdílný pohled na diagnostiku a přístup k léčbě u netraumatického a traumatického kompartment syndromu

Je ale nutné odlišit postup diagnostiky a léčby KS z důvodu primární ischemie při uzavření tepny a z důvodu traumatického postižení např. typicky krvácení při fraktuře.

U nemocných s traumatickým KS se typicky statisticky jedná o mladé doposud zdravé muže, kteří utrpěli z plného zdraví traumatickou frakturu, nejčastěji kostí bérce. V důsledku krvácení a přímého mechanického postižení svalů u nich dojde k rozvoji traumatického KS. Tento traumatem (ale i operací) vyvolaný KS místo plného zhojení a uzdravení nemocného může vést v mírnějším případě k trvalé paréze svalů končetiny, v horším případě k nutnosti amputace či i úmrtí (12). Všechny výše uvedené scénáře jsou z pohledu zdravého mladého aktivního člověka prakticky nepřijatelné. Tito pacienti jsou interně zdraví, antikoagulační léčbu mají nasazenou výjimečně a typicky z důvodu profylaxe žilního tromboembolismu. U takového nemocného fasciotomie nepřináší zásadně zvýšené riziko ztráty končetiny (naopak) a „jen“ prodlouží délku rekonvalescence. Proto je brzké provedení invazivního měření TK s časovou diagnózou KS a následnou léčebnou fasciotomií zdůrazňováno jako jediný správný léčebný postup a čekání do rozvoje výše popisovaného klinického obrazu 5P je nesprávný postup s rizikem trvalého poškození hybnosti končetiny.

U post-ischemického KS léčeného lokální tepennou trombolýzou se ale jedná o zcela jinou skupinu nemocných. Průměrný věk těchto pacientů je typicky nad 65 let věku (14). Jsou to častěji nemocní s již diagnostikovanou ICHDK či ICHS, postižením karotid, častěji diabetici a nemocní s chronickou renální insuficiencí. Obtížnější je i diagnostický algoritmus, protože výše doporučené invazivní měření intrafasciálního tlaku je relativně kontraindikováno pro současně podávanou antikoagulační a trombolýtickou terapii používanou k léčbě akutní končetinové ischemie. Dále si je nutné uvědomit, že ukončení podávání trombolýtika z důvodu indikace fasciotomie může vést k selhání léčby, rozvoji nové ischemie z důvodu nedostatečně revaskularizované končetiny, a i přes úspěšnou fasciotomii dojde následně k amputaci končetiny.

V této situaci zvažujeme, zda s fasciotomií nevyčkávat (i za cenu trvalého neurologického postižení) a ponechat reperfuční terapii pomocí lokální trombolýzy s pokusem o maximálního průchodnosti tepenného cévního řečiště. Až po ukončení reperfuční terapie a dostatečném průchodnosti cévního řečiště se provede fasciotomie. Tento postup může vést k trvalému neurologickému postižení včetně motorické funkce. Zde si musíme uvědomit, že v případě cévního uzávěru s KS bérce se jedná o cévní uzávěr typicky a. poplitea či spíše a. femoralis superficialis. V případě selhání trombolýzy je indikována vysoká amputace ve stehnu (v místě dobrého cévního zásobení). Z tohoto pohledu je jistě přijatelnější trvalá paréza typicky n. fibularis než vysoká amputace ve stehnu.

Závěr

Netraumatický KS má podobný management diagnostiky jako traumatický, nicméně s vyšším důrazem na neinvazivní diagnostiku bez nutnosti punkce intrafasciálního prostoru pro riziko krvácení. Jediná

definitivní léčba jasně rozvinutého KS je chirurgická fasciotomie, nicméně měli bychom k ní přistoupit až v době plné revaskularizace končetiny i za cenu možného trvalého neurologického postižení končetiny.

LITERATURA

1. Klenerman L. The evolution of the compartment syndrome since 1948 as recorded in the JBJS (B). *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Oct;89(10):1280-2. doi: 10.1302/0301-620X.89B10.19717. PMID: 17957063.
2. Souček M. Akutní selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů s rhabdomyolýzou. *Interní Med.* 2005;7(11):489-491.
3. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 2009 Oct;67(9):272-83.
4. McQueen MM, Court-Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Jan;78(1):99-104. PMID: 8898137.
5. White TO, Howell GE, Will EM, Court-Brown CM, McQueen MM. Elevated intramuscular compartment pressures do not influence outcome after tibial fracture. *J Trauma.* 2003 Dec;55(6):1133-8. doi: 10.1097/01.TA.0000100822.13119.AD. PMID: 14676660.
6. Shuler MS, Continual near-infrared spectroscopy monitoring in the injured lower limb and acute compartment syndrome: an FDA-IDE trial. *Bone Joint J.* 2018 Jun 1;100-B(6):787-797.
7. Cascales JP, *ACS Meas Sci Au.* 2023 May 2;3(4):269-276.
8. Shuler MS, Continual near-infrared spectroscopy monitoring in the injured lower limb and acute compartment syndrome: an FDA-IDE trial. *Bone Joint J.* 2018 Jun 1;100-B(6):787-797.
9. Tam JPH, Gibson AGF, Murray JRD, Hassaballa M. Fasciotomy for chronic exertional compartment syndrome of the leg: clinical outcome in a large retrospective cohort. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019 Feb;29(2):479-485. doi: 10.1007/s00590-018-2299-3. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145669.
10. Orrapin S, Arwon S, Rerkasem K. Predictive Factors for Post-Ischemic Compartment Syndrome in Non-Traumatic Acute Limb Ischemia in a Lower Extremity. *Ann Vasc Dis.* 2017 Dec 25;10(4):378-385. doi: 10.3400/avd.0a.17-00055. PMID: 29515699; PMCID: PMC5835435.
11. Weingart GS, Jordan P, Yee KL, Green L. Utility of laboratory markers in evaluating for acute compartment syndrome in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020 Dec 12;2(1):e12334. doi: 10.1002/emp2.12334. PMID: 33521785; PMCID: PMC7819267.
12. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;1:112-115.
13. Nesaraj J, Varghese VD, Boopalan PR, et al. Intravenous Mannitol reduces intracompartmental pressure following tibia fractures: A randomized controlled trial. *Chin J Traumatol.* 2021 Mar;24(2):109-112. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.11.006. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33288404; PMCID: PMC8071718.
14. Lindström D, Wahlgren CM. Pathophysiology and Management of Limb Compartment Syndromes. In: Fitridge, R. (eds) *Mechanisms of Vascular Disease.* Springer, Cham. 2020.



2. kongres diabetologie pro praxi



PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

Diabetes mellitus

- ... a novinky ve farmakoterapii
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- ... a oční komplikace
MUDr. Magdalena Kováčová
- ... využití nejnovějších technologií
prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

Diskuzní panel: Diabetická noha
MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

MÍSTO KONÁNÍ: **HOTEL FLORA**
(CENTRAL PARK FLORA)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



31. 1. 2024
CENTRAL PARK FLORA,
OLOMOUC

Průběžně aktualizovaný program a registrace
www.diabetologiepropraxi.cz



Kazuistika – Pagetův-Schrötterův syndrom jako příčina chronické tromboembolické plicní hypertenze

Michaela Veselá^{1,2}, Pavel Jansa¹, Debora Karetová¹, Viktor Veselý³, Aleš Linhart¹

¹II. interní klinika – Klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav anatomie 2. LF UK, Praha

³Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pagetův-Schrötterův syndrom je označení pro idiopatickou trombózu horní končetiny. Toto vzácné onemocnění nejčastěji postihuje mladé muže, typicky po práci či sportu s horními končetinami nad hlavou. Anatomicky rozlišujeme několik prostorů, kde může dojít k útlaku nervově cévního svazku v oblasti regio cervicalis lateralis.

Kombinace přítomnosti Pagetova-Schrötterova syndromu a následně vzniklé chronické tromboembolické plicní hypertenze je vzácná. Obě diagnózy vyžadují specifickou terapii, ať už chirurgickou a následně rehabilitační v případě Pagetova-Schrötterova syndromu, či chirurgickou u chronické tromboembolické plicní hypertenze, případně farmakologickou léčbu v kombinaci s intervenční balonkovou angioplastikou. V kazuistice prezentujeme případ mladé pacientky, u které jsme koincidenci a následný management léčby těchto nemocí řešili.

Klíčová slova: Pagetův-Schrötterův syndrom, hluboká žilní trombóza horní končetiny, chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH).

Case-report: Paget-Schrötter syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Paget-Schrötter syndrome is a rare syndrome of idiopathic thrombosis of the upper extremity. This syndrome most often occurs in young men. The provocative factor can be work or sport with elevation of upper extremities above the head. There are several spaces in the cervical lateral region where compression of nerve vascular bundle can occur.

The combination of the coincidence of Paget-Schrötter syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension is rare. Both diagnoses require specific therapy. For Paget-Schrötter syndrome it is a surgical approach or rehabilitation together with pharmacological treatment. However, for chronic thromboembolic hypertension, it is a surgical approach or the combination of pharmacotherapy and balloon angioplasty. We present a case report of a young female patient in whom we dealt with the coincidence of these illnesses as well as the proper therapeutic management of both conditions.

Key words: Paget-Schrötter syndrome, deep venous thrombosis of upper arm, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Pagetův-Schrötterův syndrom neboli idiopatická trombóza horní končetiny je vzácná diagnóza vyskytující se především u mladých mužů, nejčastěji mezi 20. a 30. rokem. Jedná se o žilní formu syndromu horní hrudní apertury (thoracic outlet syndrom = TOS) s typicky dramatickým průběhem. Prostory, ve kterých dochází

k útlaku arteria subclavia, vena subclavia a plexus brachialis, jsou však odlišné. K útlaku vena subclavia dochází v anatomickém prostoru tvořeném musculus subclavius kraniálně, musculus scalenus anterior anterolaterálně, ligamentum costoclaviculare mediálně a prvním žebrem kaudálně. K útlaku arteria subclavia a plexus bra-

chialis dochází mezi musculus scalenus anterior, musculus scalenus medius a prvním žebrem. Základem terapie Pagetova-Schrötterova syndromu je antikoagulační léčba, u vhodných pacientů doplněná lokální trombolýzou. Chirurgické řešení pak spočívá spíše v prevenci rekurencí hluboké žilní trombózy pomocí dekomprese horní hrudní apertury. Méně invazivní přístup nabízí rehabilitace, která je zaměřena na uvolnění měkkých tkání, mobilizaci 1. žebra a zlepšení kloubní mobility s cílem zvětšení kostoklavikulárního a thorako-korako-pektoralního prostoru (1, 2, 3).

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je vzácné a závažné progresivní plicní vaskulární onemocnění vznikající jako chronická komplikace akutní plicní embolie. Plicní embolie vzniká nejčastěji jako komplikace hluboké žilní trombózy dolních končetin, její koincidence s Pagetovým-Schrötterovým syndromem je vzácná.

Terapie CTEPH se opírá o doživotní antikoagulační léčbu. Zlatým standardem léčby CTEPH je endarterektomie plicnice u operabilních pacientů. Nicméně zhruba polovina pacientů je inoperabilních, především pro periferní postižení větví plicnice (technicky nedosažitelné), velké operační riziko či vlastní přání. Pro tyto pacienty je vhodným řešením balonková angioplastika plicnice, často v kombinaci se specifickou farmakoterapií (4, 5).

V naší kazuistice prezentujeme management léčby pacientky se vzácnou koincidencí Pagetova-Schrötterova syndromu a CTEPH.

Jedná se o mladou 19letou pacientku, která prodělala plicní embolii při hluboké žilní trombóze vena subclavia dextra v prosinci 2021. Trombóza pravostranné v. subclavia byla řešena lokální trombolýzou s dobrým efektem. V rámci sekundární prevence byla pacientce nasazena následně antikoagulační terapie rivaroxabanem. Po šesti měsících antikoagulační léčby došlo k náhlé progresi dušnosti do funkční třídy NYHA III, proto byla provedena změna antikoagulační terapie na LMWH v terapeutické dávce, s regresí dušnosti. Následně na podzim 2022 nastala opět progresie dušnosti do třídy NYHA III a také došlo k progresi otoku pravé horní končetiny (PHK). Pro tyto stavy byla pacientka přijata na naši kliniku k dovyšetření s podezřením na chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

Při přijetí byla pacientka symptomatická dušností, ve funkční třídě NYHA III (poslední dva týdny pozorovala zhoršení dušnosti a zadýchala se již při minimální zátěži). Recentně došlo k dalšímu, tentokrát rychlému zhoršení obtíží: byla dušná při minimální námaze, pozorovala cyanózu rtů, při zátěži měla i pocity na omdlení, synkopu ale neprodělala. Bolesti na hrudi neměla, hemoptýzu negovala. Ani otoky dolních končetin nebyly přítomny, chronicky je ale mírně silnější pravá horní končetina. Z fyzikálního nálezu vstupně dominoval otok PHK. Laboratorně byla prokázána elevace NT-proBNP na hodnotu 3 709 ng/l, iontogram, renální i jaterní funkce a krevní obraz byly v mezích normy. Vstupní EKG neslo známky hypertrofie pravé komory se zatížením (Obr. 1).

Během hospitalizace bylo dále provedeno CT angiografické vyšetření plicnice s průkazem známek chronické tromboembolické plicní hypertenze manifestující se amputací segmentálních tepen bilaterálně. Dále byla popsána mozaikovitá perfuze plicního parenchymu. Při analýze Dual Energy CT byly rovněž patrné výpady v distribuci jódu v obou plicních polích. Dále bylo dle CT AG vysloveno podezření na žilní thoracic outlet syndrom vpravo.

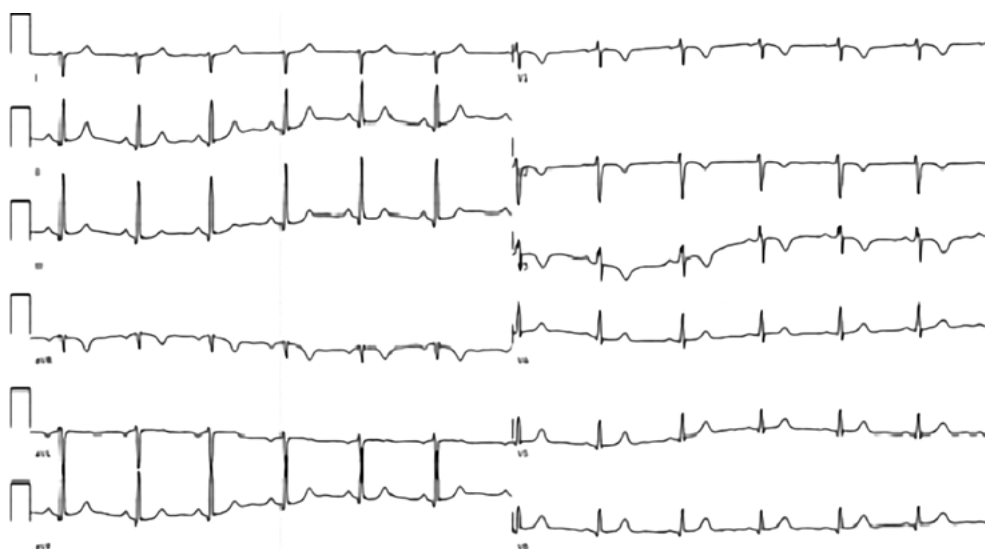
V šestiminutovém testu chůze bylo dosaženo vzdálenosti 311 m tedy šlo o 1/2 hodnotu proti vyšetření před měsícem (kdy nemocná ušla 600 m). Echokardiograficky byla prokázána těžce zvýšená tenze v plicnici s odhadem PASP/PAMP 80/40 mm Hg při odhadu normotenze v pravé síni 3 mm Hg.

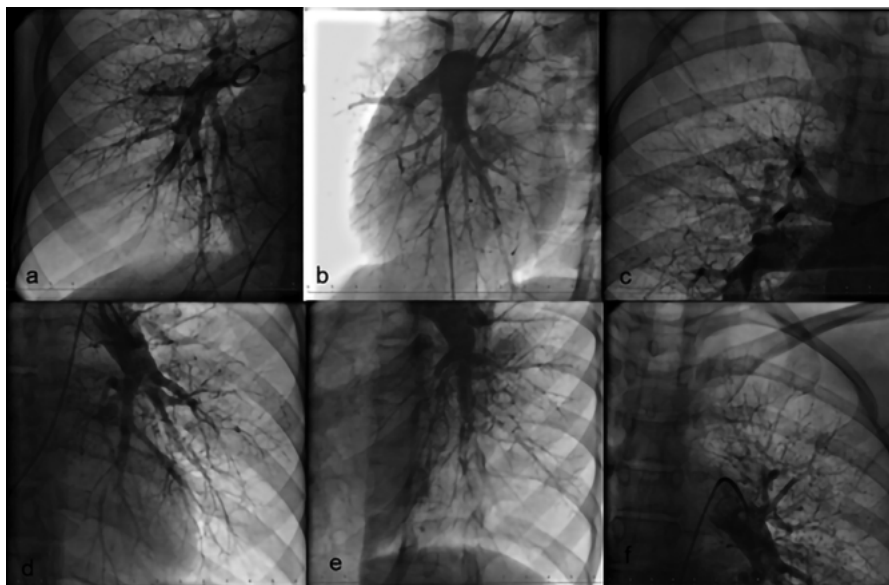
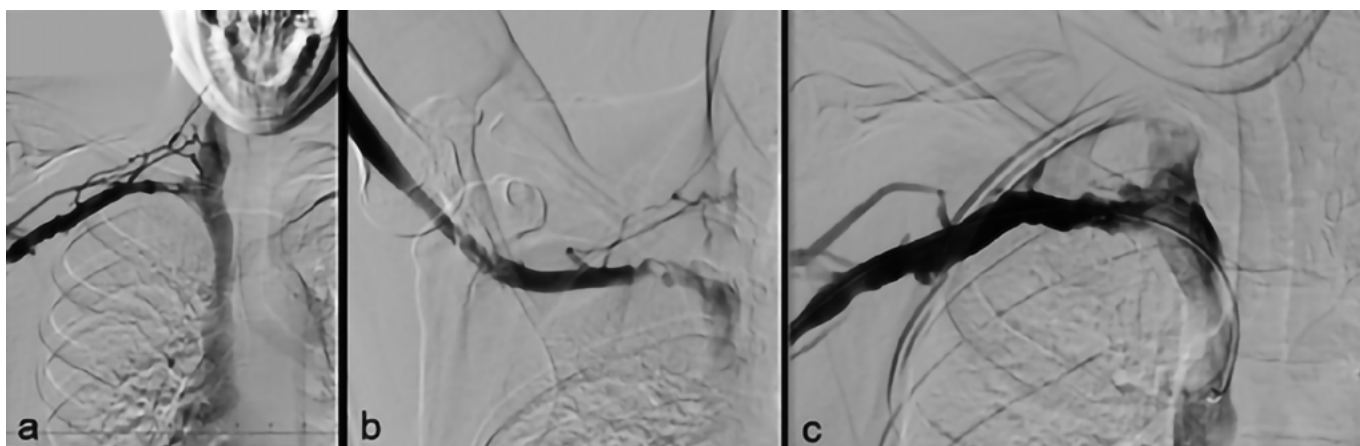
Následným hemodynamickým vyšetřením byla prokázána středně těžká až těžká prekapilární plicní hypertenze s angiograficky potvrzeným postembolickým periferním postižením (Obr. 2).

Pacientce byla nasazena specifická terapie plicní hypertenze riociguatem. Dle závěru kardiochirurgického semináře byla pacientka pro inoperabilní nález indikována k endovaskulární léčbě – balonkové angioplastice a pokračování ve farmakologické terapii riociguatem.

Dle USG vyšetření byla prokázána trombóza v. subclavia l. dx. v místě křížení s klíční kostí. Byly přítomny starší potrombotické septace, na které nasedl měkký neobturující trombus. Taktéž byl pozitivní manévra na žilní TOS. Následně bylo provedeno angiografické potvrzení USG

Obr. 1. EKG



Obr. 2. Plicní angiografie**Obr. 3.** Flebografie

nálezu. Byla indikována lokální dělená trombolýza v. subclavia l. dx., jejíž podávání vedlo k částečné rekanalizaci trombózy. Angiologická intervence byla ukončena angioplastikou stenózy vena subclavia l. dx. cutting balonkem s dobrým finálním výsledkem (Obr. 3).

Dále bylo v rámci vyloučení nádorového onemocnění provedeno CT trupu a USG prsou a štítné žlázy. Tato vyšetření byla bez patologického nálezu.

Nejpravděpodobnější etiologií a zdrojem plicních embolizací je tedy opakovaná trombóza v. subclavia l. dx., etiologicky při Pagetově-

-Schrötterově syndromu. Stran terapie Pagetova-Schrötterova syndromu zatím pacientka podstupuje rehabilitační terapii. Stran chronické tromboembolické plicní hypertenze je pacientka dlouhodobě antikoagulována warfarinem, stran specifické farmakoterapie je léčena riociguatem a podstoupila první sezení balonkové angioplastiky plicnice se zlepšením symptomů – tč. je dušná ve funkční třídě NYHA II.

*Obrazový materiál byl laskavě poskytnut z archivu
Všeobecné fakulní nemocnice v Praze.*

LITERATURA

1. Grenar MP, Rakušan MD, Adámek MT, et al. Pagetův-Schrötterův syndrom – námahová trombóza horní končetiny v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi* 2017;19(4):217-219.
2. Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget Schroetter syndrome. *J Vasc Surg*. 2010;51:1538.
3. Hooper TL, Denton J, McGalliard MK, et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 2: non-surgical and surgical management. *J Man Manip Ther*. 2010 Sep;18(3):132-8.
4. Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Czech Republic. *Pulm Circ*. 2022;12(1):1-14.
5. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, et al. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension—results of a retrospective clinical registry. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020;165(2):157–61

Kommerellův divertikl – vzácná anomálie aortálního oblouku

Johana Horáková

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kommerellův divertikl je aneurysmatická dilatace descendentní hrudní aorty v místě odstupu aberantní arteria subclavia. Jedná se o remnantu 4. dorzálního aortálního oblouku a bývá asociován s dalšími vývojovými abnormalitami. Může se manifestovat dysfagií nebo námahovou dušností, většinou však bývá diagnostikován náhodně při provedení CT angiografie z jiné indikace. Řešením je buď endovaskulární intervence, nebo chirurgická léčba v závislosti na anatomických poměrech a komorbiditách pacienta. Presentujeme kazuistiku 62leté nemocné s pravostranným aortálním obloukem a Kommerellovým divertiklem indikovaným k endovaskulární léčbě.

Klíčová slova: anomálie oblouku aorty, endovaskulární léčba, Kommerellův divertikl.

Kommerell's diverticulum – rare developmental abnormality of aortic arch

Kommerell's diverticulum is an aneurysmal dilatation of the descending thoracic aorta at the site of the origin of subclavian artery. It is a remnant of the 4th dorsal aortic arch and tends to be associated with other developmental abnormalities. Dysphagia and dyspnea are main clinical symptoms, but the diverticulum is usually diagnosed incidentally when CT angiography is performed for another indication. The treatment is either endovascular or surgical depending on the anatomical conditions and comorbidities of the patient. We present a case report of a 62-year-old female patient with a right-sided aortic arch and Kommerell's diverticulum indicated for endovascular repair.

Key words: aortic arch anomaly, endovascular aortic repair, Kommerell's diverticulum.

Etiologie a patogeneze

Arteria lusoria (ve zkratce a. lusoria) označuje aberantní pravostrannou podklíčkovou tepnu, která odstupuje z oblouku aorty jako poslední v pořadí. V roce 1936 popsal německý radiolog Burckhard Kommerell pulzující masu lokalizovanou dorzálně za jícnem při polykacím aktu. Jednalo se o aortální divertikl, ze kterého odstupovala aberantní pravostranná podklíčková tepna a způsobovala zevní kompresi jícnu, a tím dysfagii. V literatuře bývá tento stav alternativně označován jako dysfagia lusoria (1).

Tato anomálie může být asociována s dalšími vývojovými vadami, jako jsou Fallotova tetralogie, stenóza pulmonální chlopně nebo truncus arteriosus. Často nacházíme samostatné odstupy magistrálních tepen z oblouku aorty (2).

Během embryonálního vývoje vzniká při angiogenezi celkem 6 párů aortálních oblouků, jejich základem jsou přední části dvou dorzálních

aort. Objevují se postupně ve 4.–5. týdnu v souvislosti se vznikem žaberních oblouků. Třetí aortální oblouk dává vznik karotickým tepnám. Z levé části čtvrtého páru se tvoří finální arcus aortae, z pravé potom a. subclavia dextra. Levostranná a. subclavia vzniká z větví zadní části spojené dorzální aorty. Pátý oblouk zaniká, šestý vytváří a. pulmonalis a truncus arteriosus (1).

Anatomie

Jedná se o vzácnou anomálii, jejíž incidence se pohybuje v rozmezí od 0,05 % do 2 %. Divertikl můžeme nalézt jak v levostranném aortálním oblouku, z něhož odstupuje aberantní a. subclavia dextra (častější varianta), tak i v pravostranném s odstupem aberantní a. subclavia sinistra (0,05–0,1 % případů). Třetí možností je divertikl v oblasti aorto-dukální junkce. Speciální malformací je tzv. vascular ring, kdy cévní struktury částečně nebo zcela obkružují tracheu a jícen (3).

Dle Edwardsovy klasifikace rozlišujeme 3 typy uspořádání pravostranného aortálního oblouku (3):

- pravostranný oblouk se zrcadlovými odstupy magistrálních tepen (odstupují v pořadí tr. brachiocephalicus sinister, a. carotis communis dextra, a. subclavia dextra probíhající retroezofageálně) – 59 % pacientů,
- pravostranný aortální oblouk s aberantní a. subclavia sinistra odstupující z Kommerellova divertiklu – 39 % pacientů,
- pravostranný aortální oblouk se samostatným odstupem a. subclavia sinistra komunikující s pulmonální arterií.

Klinická manifestace

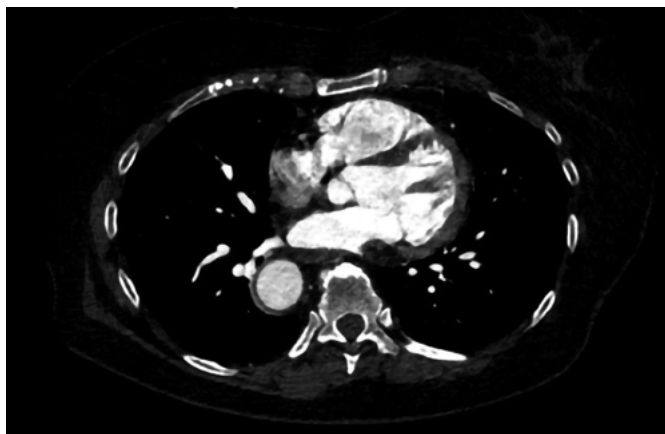
Většina pacientů je zcela asymptomatických, Kommerellův divertikl proto bývá nejčastěji diagnostikován náhodně. Symptomy vznikají kompresí okolních mediastinálních struktur vakem výdutě, vyskytují se asi v 5 % případů. Řadíme sem respirační obtíže jako např. kašel, stridor či recidivující infekce dolních cest dýchacích, které vidáme častěji u dětí. Ostatní se objevují až po 40. roce života pacienta – námahová dušnost, nespecifické bolesti na hrudi nebo dysfagie, která bývá důsledek útlaku ezofagu. Vzácně může dojít ke vzniku disekce či ruptury aneurysmatického úseku pod obrazem akutního aortálního syndromu. Některé histologické studie poukazují na přítomnost cystické nekrózy medie ve stěně divertiklu (fragmentace elastických vláken, úbytek buněk hladké svaloviny a infiltrace mononukleáry), která vysvětluje vyšší riziko této komplikace (1).

Diagnostika a léčba

Podezření na aortální divertikl může být vysloveno z prostého rentgenového snímku hrudníku. Pravostranný oblouk vytváří v PA projekci patologický stín, je patrná deviace trachey. Při polykacím aktu se zobrazí stenotizace jícnu pulzující aortální masou. CT angiografie nebo MRI angiografie jsou zlatým standardem pro diagnostiku tohoto onemocnění, umožňují detailně zhodnotit velikost divertiklu a jeho vztah k okolním strukturám, jakožto i další abnormality aortálního oblouku.

Symptomatické aortální divertikly a výdutě větší než 30 mm jsou indikovány k terapii. Chirurgická léčba je indikována u mladších pacientů bez závažných komorbidit nebo pokud jsou anatomické poměry nepříznivé pro endovaskulární výkon, záleží také na zkušenostech konkrétního pracoviště.

Obr. 1. Pravostranný aortální oblouk a descendntní hrudní aorta, CT angiografie, zdroj archiv VFN



Základními přístupy jsou sternotomie a posterolaterální thorakotomie ze 4. mezižebří. Operace probíhá nejčastěji v mimotělním oběhu a srdeční zástavě, v případě malých divertiklů je možno naložit aortální svorku podélně bez nutnosti zavedení mimotělní podpory. Výkon spočívá v resekci divertiklu, reimplantaci a. subclavia, případně uvolnění ligamentum arteriosum. Našíť karotiko-subklaviální bypassu je doporučeno jako prevence vzniku ischemie horní končetiny a subclavian steal syndromu (může být provedeno v jedné době, nebo jako stage procedura) (4).

Endovaskulární terapie spočívá v implantaci stentgraftu do oblouku aorty s překrytím divertiklu včetně odstupu a. subclavia, jejíž proximální úsek je třeba zaembolizovat kvůli zabránění retrográdnímu plnění výdutě. Alternativou může být chimney technika – zavedení periferního graftu do jedné z magistrálních tepen podél hlavního aortálního stentgraftu a posunutí kotvící zóny proximálně (5). Hybridní výkon znamená kombinaci chirurgické a endovaskulární techniky u pacientů, kteří nejsou únosní standardní operace ze sternotomie či thorakotomie. Jedná se o zavedení stentgraftu přes divertikl, embolizaci odstupu a. subclavia a našíť karotiko-axilárního bypassu (2).

V případě menších divertiklů je doporučeno pravidelné sledování růstu velikosti výdutě, a to pomocí CT nebo MRI angiografie, obvyklý interval kontrolních vyšetření je 1 rok.

Kazuistika

62letá pacientka s Klippel-Feil syndromem s vrozenou deformitou levé lopatky a krční páteře po opakovaných korekčních operacích v dětství, s náhodně zjištěným pravostranným aortálním obloukem s Kommerellovým divertiklem, byla referována do našeho centra ke zvážení endovaskulární léčby.

Jednalo se o pacientku dlouhodobě léčenou inhalačními kortikoidy pro asthma bronchiale, subjektivně si nemocná stěžovala na námahovou dušnost ve funkční třídě NYHA II, která mírně progredovala v řádu let. Stran rodinné anamnézy byl zajímavý údaj o otci pacientky, který zemřel náhlou smrtí ve 32 letech.

Na rtg hrudníku z pneumologické indikace byl radiologem popsán patologický stín odpovídající pravostrannému aortálnímu oblouku. Doplněná CT angiografie potvrdila nález Kommerellova divertiklu (maximální šíře 31 mm, délka 21 mm, šíře krčku 27 mm), ze kterého odstupuje aberantní a. subclavia sinistra (Obr. 1, 2). Dále z oblouku aorty odstupovaly

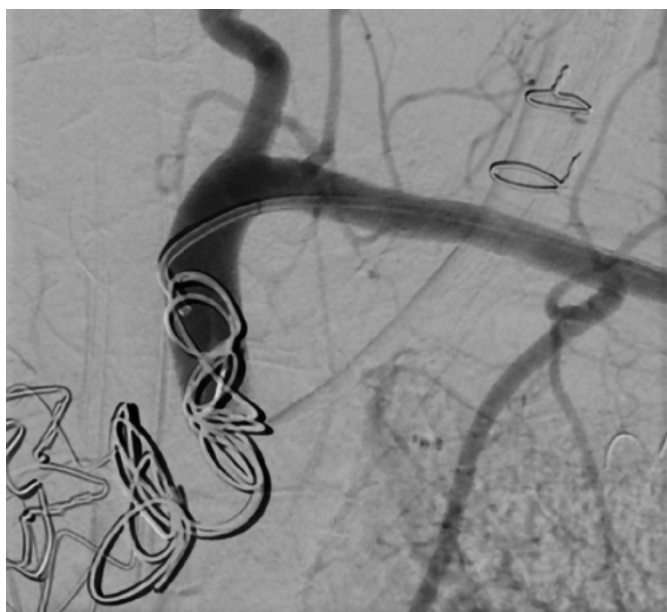
Obr. 2. Pravostranný aortální oblouk, Kommerellův divertikl, CT angiografie, zdroj archiv VFN



Obr. 3. Pravostranný aortální oblouk, odstupy tepen zepředu dozadu: a. carotis communis sin. (ACC sin.), a. carotis communis dextra (ACC dx.), a. subclavia dextra (AS dx.), z divertiklu odstupující a. subclavia sinistra (AS sin.), CT angiografie – 3D rekonstrukce, zdroj archiv VFN



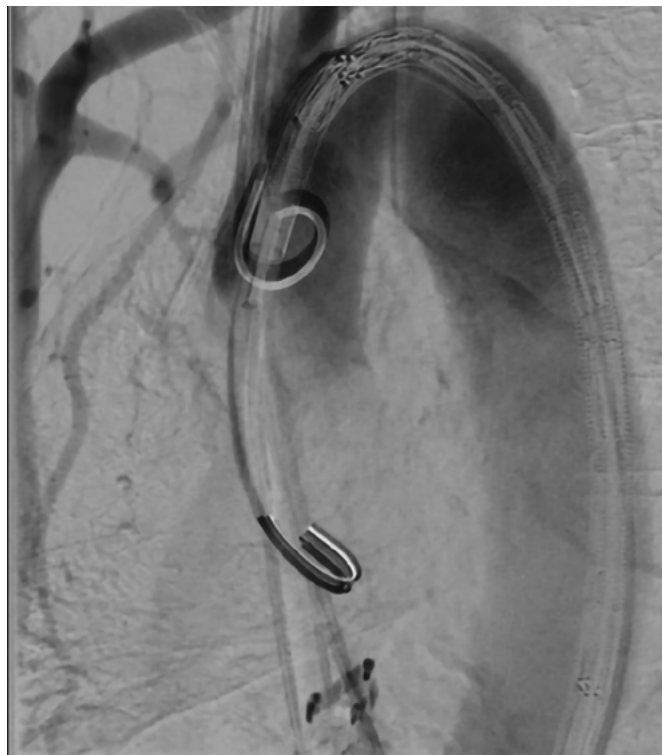
Obr. 5. Embolizace a. subclavia sinistra, DSA, zdroj archiv VFN



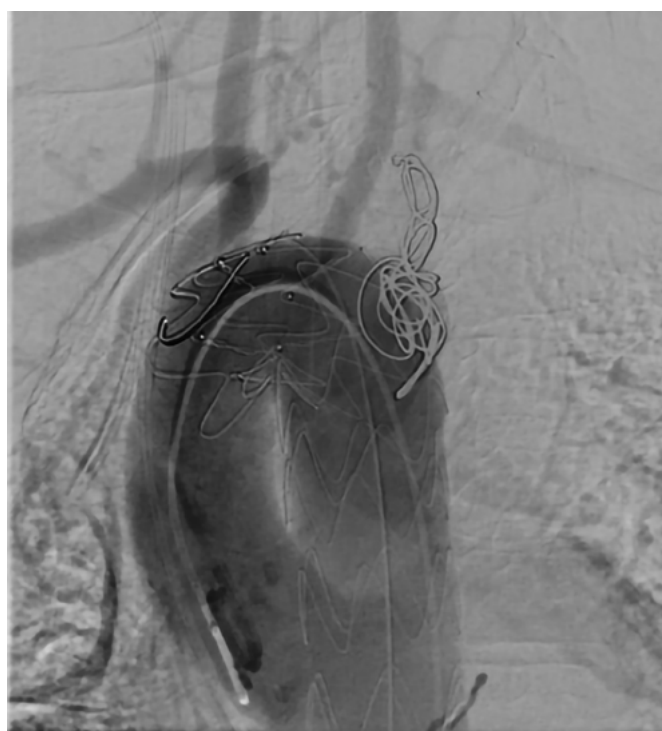
tepy samostatně v následujícím pořadí: jako první a. carotis communis sinistra, a. carotis communis dextra a a. subclavia dextra (Obr. 3). Echokardiograficky měla pacientka dobrou funkci obou srdečních komor bez významné chlopenní vady. Ostatní vyšetření včetně kompletních laboratorních odběrů krve neprokázala jinou závažnou patologii.

Vzhledem k velikosti divertiklu byla nemocná indikována k intervenci, nálezh byl vhodný pro endovaskulární ošetření. Pacientce byl perkutánním femorálním přístupem implantován hrudní stentgraft Zenith Alpha™ Thoracic (32–155, Cook Medical) za odstup a. carotis communis dextra. Poté byly cestou a. brachialis sinistra implantovány 2 coily a Amplatzerův okluder velikosti 14 mm za odstup a. subclavia sinistra z aortálního divertiklu kvůli zabránění retrográdnímu plnění výdutě (Obr. 4, 5, 6). Při kontrolní angiografii byl divertikl vyřazen z krevního oběhu. Výkon proběhl bez komplikací. V následujících dnech došlo během hospitalizace k pře-

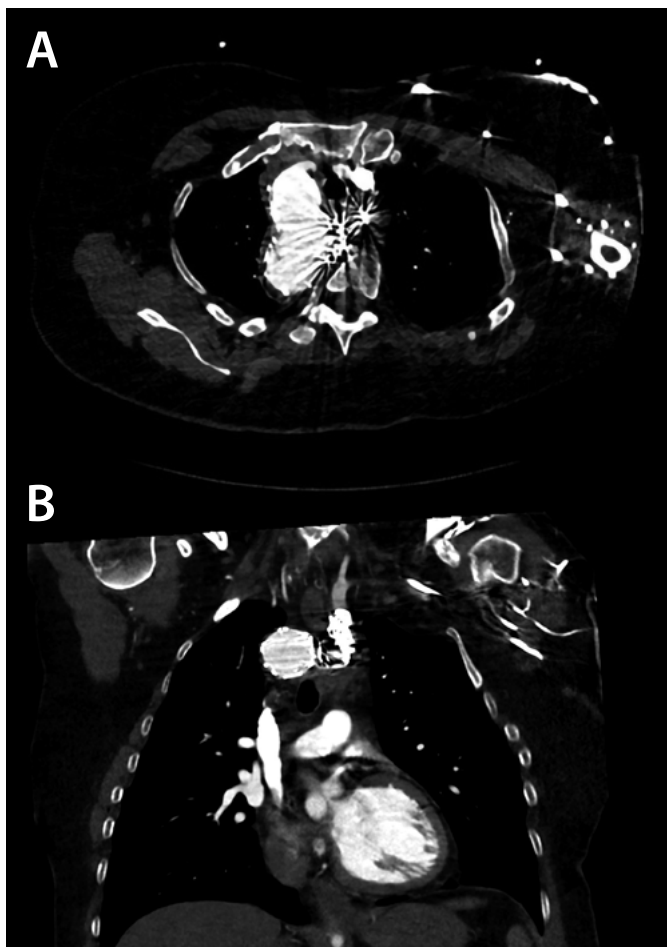
Obr. 4. Implantace hrudního stentgraftu Cook Alpha Thoracic, DSA, zdroj archiv VFN



Obr. 6. Finální výsledek po implantaci stentgraftu, Kommerellův divertikl se již téměř neplní, DSA, zdroj archiv VFN



chodné elevaci CRP v rámci postimplantačního syndromu, pro absenci klinických známek infektu a negativní kultivace nebyla prodloužena profylaktická antibiotická terapie. I přes iatrogenní uzávěr a. subclavia sinistra se nerozvinula ischemie levé horní končetiny. Na kontrolním CT vyšetření po 8 týdnech byl stentgraft dobře průchodný bez patrného zatékání do divertiklu. Pacientka je během 15měsíčního sledování bez subjektivních obtíží, dle CT je Kommerellův divertikl zcela exkludován (Obr. 7, 8).

Obr. 7 A, B. Exkludovaný divertikl na kontrolní CT angiografii, zdroj archiv VFN**Obr. 8.** Stentgraft v descendntní hrudní aortě, CT angiografie, zdroj archiv VFN

Závěr

Kommerellův divertikl je vzácná anomálie oblouku aorty, která bývá náhodně zjištěna na CT angiografii. Může být asymptomatický,

nebo způsobuje námahovou dušnost či dysfagii. Pacienti s divertiklem větším než 30 mm nebo způsobujícím symptomy by měli podstoupit endovaskulární nebo chirurgickou léčbu.

LITERATURA

1. Tanaka A, Milner R, Ota T. Kommerell's diverticulum in the current era: a comprehensive review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 May;63(5):245-59. doi: 10.1007/s11748-015-0521-3. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25636900.
2. Bhatt TC, Muralidharan CG, Singh G, Jain NK. Kommerell's diverticulum: A rare aortic arch anomaly. *Med J Armed Forces India.* 2016 Dec;72(Suppl 1):S80-S83. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.09.003. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28050078; PMCID: PMC5192231.
3. Nishant S, Joseph D, Sameh S, Benish F, et al, Vascular Rings in Adults: Outcome of Surgical Management, *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 108, Issue 4, 2019, Pages 1217-1227, ISSN 0003-4975, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.097>.
4. Saran N, Dearani J, Said S, et al. Vascular Rings in Adults: Outcome of Surgical Management. *Ann Thorac Surg.* 2019 Oct;108(4):1217-1227. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.097. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31229482.
5. Zavatta M, Squizzato F, Dall'Antonia A, Piazza M, Antonello M. et al. Chimney/Periscope Technique as Total Endovascular Treatment of Kommerell's Diverticulum. *Aorta (Stamford).* 2021 Aug;9(4):158-160. doi: 10.1055/s-0041-1729850. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715698; PMCID: PMC8642075.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



Potenciální využití laboratorního monitorování při individualizaci dávkování přímých perorálních antikoagulancií – přehled literatury

Kateřina Zyková¹, Anna Rejman Patková¹, Miroslav Penka², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické hematologie FN Brno

Úvod a cíl: Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) jsou podávána ve fixních denních dávkách bez nutnosti rutinního monitorování. Přestože u jednotlivých pacientů existuje významná variabilita v systémové expozici, jsou údaje o populacích, u nichž lze očekávat abnormální koncentrace, nedostatečné. Cílem přehledového článku bylo analyzovat vybrané faktory, které významně ovlivňují koncentrace DOAC v klinické praxi s důrazem na situace, ve kterých by laboratorní monitorování DOAC mohlo najít své uplatnění.

Metodika: Do přehledu byly zařazeny publikace z databází Pubmed a Scopus posuzující pomocí anti-Xa aktivity či diluovaného trombinového času vliv pokročilého věku, změněných renálních funkcí, sarkopenie, obezity, adherence k léčbě DOAC a lékových interakcí na plazmatické koncentrace DOAC.

Výsledky: Zařazovací kritéria splnilo 34 studií. Z námi hodnocených faktorů ovlivňovaly statisticky významně plazmatické koncentrace DOAC rostoucí věk, renální funkce, klesající hmotnost, křehkost pacienta, adherence k léčbě DOAC a lékové interakce. Naopak vliv obezity nebyl prokázán.

Závěr: Laboratorní monitorování DOAC by u pacientů s výše zmíněnými faktory mohlo přispět k optimalizaci jejich léčby.

Klíčová slova: adherence k léčbě, apixaban, dabigatran, edoxaban, křehkost, lékové interakce, monitorování léčiv, pokročilý věk, renální insuficience, rivaroxaban.

The potential use of laboratory monitoring during individualizing the dosage of direct oral anticoagulants – a literature review

Introduction and Aim: Direct oral anticoagulants (DOACs) are administered in fixed daily doses without the need for routine monitoring. Despite significant inter-patient variability in systemic exposure, data regarding populations predisposed to abnormal concentrations are limited. The objective of this literature review was to analyse selected factors that may significantly influence DOAC concentrations within clinical settings, emphasising situations in which laboratory monitoring of DOACs might be applicable.

Methods: Publications from Pubmed and Scopus databases assessing the effect of advanced age, altered renal function, sarcopenia, obesity, medication adherence, and drug interactions on DOAC concentrations, as determined by anti-Xa activity or diluted thrombin time were included.

Results: In total, 34 studies fulfilled the inclusion criteria. Among the assessed factors, increasing age, renal function, decreasing weight, frailty, medication adherence, and drug interactions demonstrated a statistically significant impact on therapeutic DOAC concentrations. Conversely, the influence of obesity was inconclusive.

Conclusion: Therapeutic monitoring of DOAC concentrations in patients with the above-mentioned factors could optimize treatment outcomes.

Key words: aged, apixaban, dabigatran, drug interactions, drug monitoring, edoxaban, frailty, medication adherence, renal insufficiency, rivaroxaban.

Úvod

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) jsou léčiva užívaná v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů s fibrilací síní (FIS) a v prevenci a léčbě žilního tromboembolismu (ŽT) (1). Ačkoliv medicína založená na důkazech potvrdila v porovnání s warfarinem nižší riziko krvácení DOAC při zachování ekvivalentní nebo vyšší účinnosti, zůstávají perorální antikoagulancia nejčastější lékovou příčinou hospitalizací u starších osob (2–4).

Vzhledem k předvídatelnému farmakokinetickému a farmakodynamickému profilu jsou DOAC podávány ve fixních dávkách bez nutnosti rutinního monitorování (1). V průběhu používání těchto léčiv bylo však prokázáno, že systémová expozice DOAC se u jednotlivých pacientů značně liší (5–13). Spolu s ní se liší také výsledky studií, které tuto variabilitu popisují, v závislosti na sledované populaci, použitím dávkovacím režimu a na tom, zda byla sledována minimální nebo vrcholová koncentrace či plocha pod křivkou. V klinických studiích byla konkrétně zjištěna 30–80% interindividuální variabilita u dabigatranu (6, 14), 30–84% interindividuální variabilita u apixabanu (6, 15) a 15–165% interindividuální variabilita u rivaroxabanu (6, 15). Důležité je zmínit, že ani intraindividuální variabilita nebyla zanedbatelná. Pohybovala se mezi 18–40 % u dabigatranu (8, 15), 15–21 % u apixabanu a 17–92 % u rivaroxabanu (15). Takto vysoká variabilita a vyřazení určitých skupin pacientů z klinických studií, jako jsou osoby s poruchou funkce ledvin, starší osoby či osoby s komorbiditami, vede k otázce, zda je absence monitorování oprávněná. Zdá se, že v klinické praxi existují situace, při kterých může laboratorní monitorování DOAC pomoci. Mezi tyto situace patří, vedle již výše uvedených, akutní stavy (např. závažné krvácení, akutní trombóza, chirurgické a invazivní zákroky, podezření na předávkování), obezita nebo nedostatečná adherence k léčbě. Významnou roli hraje také genetická výbava pacienta (např. genetický polymorfismus, etnický původ či pohlaví pacienta) (5, 7, 16–20). Některé ze zmíněných faktorů jsou již součástí doporučení pro redukci dávek jednotlivých DOAC. Dle aktuálního doporučeného postupu Evropské kardiologické společnosti (DP) (16) se konkrétně jedná o renální insuficienci, vyšší věk a nízkou hmotnost pacienta. Případně může být volba dávky ovlivněna aktuálně užívanou medikací.

Mezinárodní výbor pro standardizaci v hematologii (ICSH) doporučuje pro rychlou kvantifikaci koncentrace dabigatranu dilutovaný trombinový čas (dTT), pro xabany pak kalibrované hodnocení anti-Xa aktivity (21). Tato stanovení těsně korelují s plazmatickými koncentracemi DOAC měřenými referenční metodou, tj. kapalinovou chromatografií (16, 21, 22), oproti níž je jejich provedení dostupnější (21, 23). Pro správnou interpretaci výsledků těchto stanovení je třeba znát přesnou dobu podání DOAC i čas odběru krve. Při dosažení maximálního účinku DOAC v plazmě je vhodné měřit vrcholové koncentrace, a to přibližně 2–3 hodiny (\pm 1 hodina) po podání DOAC (16). Minimální koncentrace DOAC jsou stanovovány před podáním další dávky (21, 24). Dodnes však není stanoveno robustní rozmezí plazmatických koncentrací DOAC (2, 25–27). Momentálně jsou k dispozici pouze hodnoty, které byly naměřeny v jednotlivých observačních studiích, a existuje mezi nimi velký rozptyl. V praxi tak bývá nejčastěji používáno rozmezí plazmatických koncentrací mezi 5. percentilem minimální koncentrace a 95. percentilem vrcholové

koncentrace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního DOAC, které rovněž vychází ze zmiňovaných studií (28).

Ačkoliv závěry klinických studií dnes již naznačují, že jsou koncentrace DOAC mimo cílové rozmezí spojeny s častějším výskytem nežádoucích událostí (jak s výskytem tromboembolických příhod, tak krvácením), údaje o vztahu mezi plazmatickými koncentracemi DOAC a efektem terapie jsou stále nedostatečné (29). Stejně tak jsou nedostatečné údaje o populacích pacientů, u nichž lze očekávat abnormální koncentrace DOAC (2, 25–27). To může být mimo jiné důvodem, proč se laboratorní monitorování DOAC v současné době rutinně nedoporučuje (16, 25, 30). Znalost výše zmíněného by tedy významnou měrou umožnila individualizovat dávkování DOAC u pacientů s konkrétními rizikovými faktory, čímž by došlo k posílení jak účinnosti, tak bezpečnosti této léčby.

Cíl

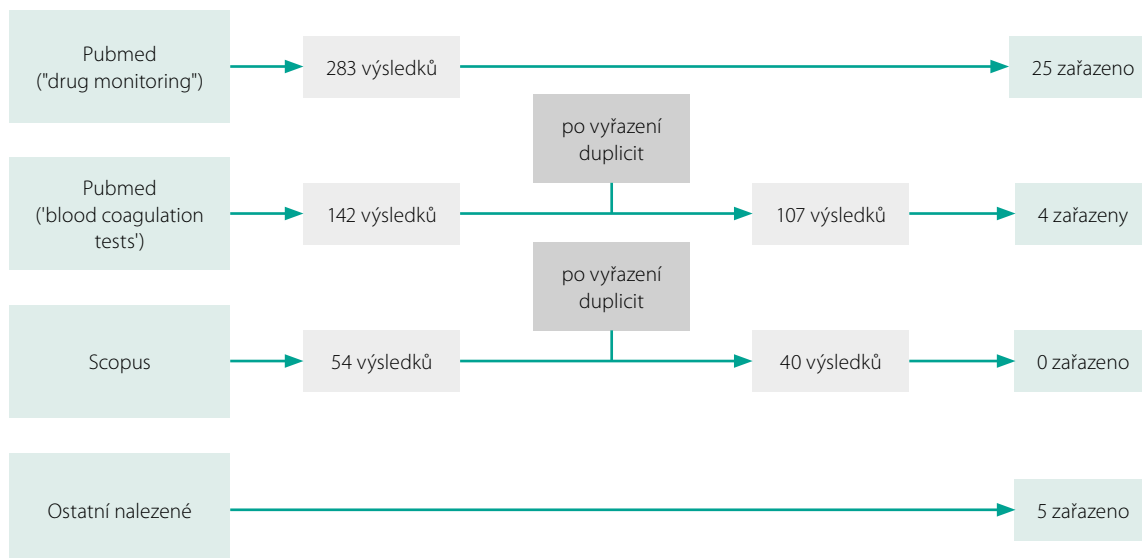
Cílem článku bylo analyzovat předem definované faktory, u kterých lze předpokládat ovlivnění koncentrací DOAC v klinické praxi, a poukázat tak na situace, ve kterých by laboratorní monitorování DOAC mohlo potenciálně najít své uplatnění.

Metodika

Do přehledu byly zařazeny publikace, ve kterých byl u osob starších 18 let popisován vliv obezity, křehkosti či sarkopenie, vysokého věku, renální insuficience, lékových interakcí s DOAC nebo adherence k léčbě DOAC na plazmatické koncentrace dabigatranu, apixabanu, edoxabanu či rivaroxabanu. Rešerše byla prováděna v bibliografické databázi Pubmed (rok 2009 až červen 2023) a v citační a bibliografické databázi Scopus (rok 2011 až červen 2023) s využitím neindexovaných a MeSH (Medical Subject Headings) termínů (Tab. 1). Do přehledu byly rovněž zařazeny publikace splňující zařazovací kritéria, které se vyskytovaly v databázi Pubmed pod záložkou „Similar articles“ či byly v hodnocených člancích citovány (Schéma 1). Vyřazeny byly přehledové články, doporučené postupy, dopisy editorům, kazuistiky a články psané v jiném než anglickém nebo českém jazyce. Do přehledu nebyly rovněž zahrnuty publikace, ve kterých bylo monitorování plazmatických koncentrací DOAC prováděno jinou než v České republice v klinické praxi používanou metodou (anti-Xa či dTT) a ve kterých nebyl popsán žádný

Tab. 1. Strategie vyhledávání

Databáze	Klíčová slova použitá pro vyhledávání
Pubmed	(((rivaroxaban) OR (apixaban)) OR (edoxaban)) OR (dabigatran) AND ("drug monitoring") AND ((((((obesity) OR (frailty)) OR (renal insufficiency)) OR (drug interactions)) OR (sarcopenia)) OR (treatment adherence and compliance)) OR (medication adherence)) OR (aged))
	(((rivaroxaban) OR (apixaban)) OR (edoxaban)) OR (dabigatran) AND ("Blood Coagulation Tests") AND ((((((obesity) OR (frailty)) OR (renal insufficiency)) OR (drug interactions)) OR (treatment adherence and compliance)) OR (medication adherence)) OR (sarcopenia))
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("coagulation tests" OR "laboratory monitoring" AND rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran OR edoxaban AND (sarcopenia OR obesity OR frailty OR drug AND interactions OR renal AND insufficiency OR adherence OR compliance))

Schéma 1. Znárodnění vyhledávání relevantních studií

faktor ovlivňující plazmatické koncentrace DOAC. Všechny publikace byly nejprve posouzeny dle názvu a abstraktu a následně dle plného textu. Posouzení validity nalezených článků a jejich následné zařazení bylo provedeno autorským týmem. V zařazených publikacích byl analyzován zejména vliv rizikového faktoru na plazmatické koncentrace a následně závěry autorů pro klinickou praxi.

Výsledky

Vstupní kritéria splnilo 34 studií. Nejčastěji hodnoceným léčivem byl rivaroxaban, který byl zkoumán ve 24 studiích, následovaný apixabanem (20 studií), dabigatranem (16 studií) a edoxabanem (2 studie). Ve většině studií byly měřeny jak minimální, tak vrcholové koncentrace DOAC. V sedmi studiích byla měřena pouze jedna koncentrace – ve čtyřech případech šlo o minimální koncentraci, ve třech o vrcholovou. Minimální koncentrace byly nejčastěji měřeny těsně před podáním další dávky léčiva. Vrcholové koncentrace byly nejčastěji odebrány 2 hodiny po podání DOAC. Většina studií zahrnovala menší počty sledovaných pacientů v rozmezí od 8 do 1596 pacientů s průměrným počtem 177 pacientů. Průměrná délka trvání studií byla 28 měsíců. Podrobněji metodiku, výsledky a závěry jednotlivých studií shrnuje tabulka 2 (1, 2, 5, 7–13, 22, 26, 31–52).

V hodnocených studiích byly koncentrace DOAC statisticky významně ovlivňovány rostoucím věkem (10, 12, 31–33) – jako hraniční věk byl stanoven věk 75 let (1), klesající hmotností pacienta (31–33) a s těmito faktory související křehkostí (2). Z námi sledovaných faktorů byl dále potvrzen signifikantní význam stavu renálních funkcí (1, 31–35), adherence k léčbě DOAC (36) a lékových interakcí (34, 37). Mezi další faktory statisticky významně ovlivňující koncentrace DOAC patřila mongoloidní rasa (38). Nalezen byl také vliv genetického polymorfismu (11) a ženského pohlaví (32). Tyto faktory však nebyly primárně analyzovány. Vliv na koncentrace DOAC nebyl naopak dle podstatné části zařazených studií prokázán u obezity (5, 39–42). Autoři většiny analyzovaných studií se shodovali na potřebě důkladnějšího monitorování plazmatických koncentrací DOAC zejména u starších a křehkých osob a také u pacientů s renální insuficiencí.

Diskuze

V rámci analýzy studií byla získána data s jasnou evidencí pro faktory ovlivňující plazmatické koncentrace DOAC, jako je rostoucí věk, křehkost, klesající hmotnost pacienta, renální insuficience a lékové interakce. Pro jednoznačné určení vlivu adherence k léčbě na plazmatické koncentrace DOAC je třeba dalších studií. Většina zařazených studií hodnotících vliv obezity na plazmatické koncentrace DOAC tento vliv nepotvrdila. Jednotlivé faktory jsou dále detailně diskutovány.

Renální funkce

U osob užívajících perorální antikoagulační léčbu je chronické onemocnění ledvin častou komorbiditou (53, 54). Všechny DOAC jsou do určité míry vylučovány renálně (dabigatran z 80 %, edoxaban z 50 %, rivaroxaban z 33 % a apixaban z 25 %) (1, 16, 55). Jakýkoliv pokles v glomerulární filtraci (GFR) tak může ovlivnit eliminaci, způsobit kumulaci těchto léčiv a zvýšit riziko nežádoucích účinků, zejména krvácení (1). Z výsledků většiny zařazených studií vyplývá, že funkce ledvin ovlivňovala jak vrcholové, tak minimální koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu (1, 2, 22, 31–35, 40, 49). V některých studiích pak dokonce souvisela s výskytem plazmatických hladin DOAC nad referenčním rozmezím (1, 2). Lze tedy konstatovat, že renální funkce jsou nezávislým faktorem ovlivňujícím plazmatické koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu. U edoxabanu nebyl vliv renálních funkcí na plazmatické koncentrace v rámci analyzovaného souboru prací posuzován.

Dle DP (16) se dávky u pacientů s FIS redukuje při clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min u rivaroxabanu a edoxabanu a při CrCl < 30 ml/min u apixabanu. V případě apixabanu je redukce dávky rovněž doporučena už při koncentraci kreatininu v séru $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, pokud je současně přítomen další rizikový faktor, konkrétně hmotnost $\leq 60 \text{ kg}$ nebo věk $\geq 80 \text{ let}$. Ačkoliv je dávku dabigatranu dle SmPC (56) doporučeno redukovat při CrCl < 50 ml/min, DP (16) dávkování při tomto stavu renálních funkcí jednoznačně nespécifikuje. Při CrCl < 30 ml/min je pak podávání dabigatranu zcela kontraindikováno (16, 56). I přesto, že jsou xabany kontraindikovány od CrCl < 15 ml/min, nedošlo v americké studii

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis® apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. Složení: Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAf: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukcí dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací dávku 10mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrobené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. **Podrobnosti viz SPC. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulem vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombozou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšené gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné – 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Pláza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 25.5.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

Tab. 2. Přehled publikovaných prací a jejich závěry

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Kim JH et al. 2023, USA (42)	RETRO/OBS/KOH	180	APX, RVX	obezita	<ul style="list-style-type: none"> • Nejčastější indikací lab. monitorování u hospital. pac. – extrémní hmotnost, u ambulantních – adherence, obavy z akumulace LČ • Žádný rozdíl v krvácivých či TE kompl. u obézních pac. (BMI \geq 40 kg/m²) vs. pac. s BMI 25–39 kg/m² • U poloviny pac. se stanovenou anti-Xa následovala intervence v léčbě DOAC 	<ul style="list-style-type: none"> • U obézních pac. není třeba upravovat dávky APX a RVX. • Lab. monitorování anti-Xa je vhodné u pac. s extrémní hmotností, RI, po transplantaci ledvin, při převodu mezi antikoagulancií a při nutnosti podat antidotum.
Sin CF et al. 2022, Čína (35)	PROSP/OBS/KOH	141	APX (2,5 mg BID nebo 5 mg BID)	ledviny	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ CrCl – ↑ plazmat. konc. APX i po redukcí dávky APX (SG) • ↑ minimální konc. APX spojeny s ↑ rizikem krvácivých komplikací u pac. s CKD (SG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Měření plazmat. konc. u pac. s CKD může být užitečné pro optimalizaci dávkování a minimalizace rizika krvácení.
Kampouraki E et al. 2021, VB (1)	NA	151	DBG, APX, RVX	věk, ledviny, ↓ hmotnost, ♀	<ul style="list-style-type: none"> • U 1/3 pac. variabilita způsobena nevhodnou dávkou, RI či ♀ pohlavím • U pac. \geq 75 let, u ♀ a při CrCl < 30 ml/min – vrcholové konc. častěji mimo definovanou mez (SG) • Plazmat. konc. APX častěji v mezi, narozdíl od DBG a RVX • Pac. \leq 60 kg – častěji vrcholové konc. mimo mez • Minimální konc. negativně korelovaly s eGFR (SG) • 18 % pac. mělo užívat redukované dávky, 54 % z nich mělo ↑ vrcholové konc. • 30 % pac. užívalo ↓ než doporučenou dávku • U 36 % zaznamenaných NÚ – plazmat. konc. mimo mez 	<ul style="list-style-type: none"> • Lab. monitorování konc. DOAC u starších pac. by měl zvýšit jejich bezpečnost a snížit náklady na hospitalizace související s DOAC. • Pravidelné monitorování konc. DOAC by mohl být využit k posouzení a podpoře adherence k DOAC, posouzení NÚ a optimalizaci dávkování.
Sennesael AL et al. 2021, Belgie (43)	RETRO	17	DBG, APX, EDX, RVX	interakce (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin)	<ul style="list-style-type: none"> • Téměř 1/3 pac. užívající silné induktory P-gp či CYP 3A4 měla ↓ plazmat. konc. DOAC • Všichni pac. \geq 75 let s RI konc. v mezi 	<ul style="list-style-type: none"> • Vyhnout se společnému podávání DOAC se silnými induktory P-gp a CYP 3A4. • Lab. monitorování by mohlo pomoci řešit významné LI.
Bendayan M et al. 2021, Kanada (2)	PROSP/KOH	62	APX, RVX	věk, ledviny, sarkopenie	<ul style="list-style-type: none"> • 25 % pac. \geq 65 let supratherapeutické konc. DOAC – příčinou nízký podíl svalové hmoty (především apendikulární – SG), ↑ věk, ↓ hmotnost a RI 	<ul style="list-style-type: none"> • Při rozhodování o volbě dávky DOAC u křehkých seniorů by mohla napomoci apendikulární svalová hmot.
Martin AC et al. 2021, VB (39)	PROSP/OBS	100	APX (5 mg BID), RVX (20 mg OD)	obezita	<ul style="list-style-type: none"> • Nenalezena asociace mezi vrcholovými či minimálními konc. a hmotností či BMI • Minimální konc. v očekávaném rozmezí nebo lehce snížené 	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoká hmotnost nebo obezita samy o sobě nejsou dostatečným důvodem pro měření anti-Xa a přehodnocování antikoagulační terapie.
Škorňová I et al. 2021, Slovensko (44)	PROSP/OBS	115	APX, RVX	interakce (atorvastatin)	<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin u pac. s FIS neovlivňoval hodnotu anti-Xa 	<ul style="list-style-type: none"> • RVX a APX mohou být podávány současně s atorvastatinem.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Speed V et al. 2020, VB (40)	RETRO	913	RVX	ledviny, obezita, ↓ hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> RVX lze užívat u pac. s extrémní hmotností (< 50 kg, > 120 kg / BMI > 40 kg/m²) bez RI – bez nutnosti úpravy dávky CrCl (CG rovnice) – nejvýznamnějším kovariátem 	<ul style="list-style-type: none"> Měřit plazmat. konc. RVX u pac. < 50 kg (riziko akumulace) a u osob > 150 kg (nedostatek údajů). Přednostně měřit minimální konc.
Camporese G et al. 2020, Itálie (45)	PROSP/PILOT	8	RVX	interakce (takrolimus a everolimus)	<ul style="list-style-type: none"> RVX neinteraguje s takrolimem ani everolimem Nízká variabilita vrcholových a minimálních konc. u pac. po transplantaci ledvin 	<ul style="list-style-type: none"> U pac. po transplantaci ledvin měřit plazmat. konc. DOAC při zhoršení renálních funkcí nebo změně režimu podávání imunosupresiv.
Wongcharoen W et al. 2020, Japonsko (38)	PROSP/KOH	60	RVX	rasa, ledviny	<ul style="list-style-type: none"> U thajských pac. po podání 15 mg RVX – vrcholové konc. častěji v plazmat. mezi (u 87,7 % pac.) než po podání 20 mg (u 64,4 % pac.) bez ohledu na renální f. (SG) 	<ul style="list-style-type: none"> U thajské populace je vhodné redukovat dávku (15 mg RVX), jako je tomu u japonské populace.
Testa S et al. 2020, Itálie (52)	PROSP	12	DBG, APX, RVX	interakce (antivirotika)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ plazmat. konc. DOAC po podání kombinací lopinavir/ritonavir či darunavir/ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> U pac. se závažnou infekcí SARS-CoV-2 užívajících antivirotika nahradit DOAC parenterálními antikoagulancií.
Schnierer M et al. 2020, Slovensko (37)	PROSP/OBS/PILOT	23	DBG	interakce (PPI)	<ul style="list-style-type: none"> Po 2týdenním vysazení PPI – ↑ vrcholové i minimálních konc. DBG (SG) – class-efekt 	NA
Liu Z et al. 2020, Japonsko (26)	PROSP/PaK	271	DBG, RVX	adherence k DOAC	<ul style="list-style-type: none"> 69 % pac. – dobrá adherence k DOAC Žádná signifikantní asociace mezi adherencí a anti-Xa-IIa testy ↑ skóre adherence – u pac. s RVX OD vs. DBG BID 	<ul style="list-style-type: none"> Stanovení anti-Xa-IIa může být vhodným objektivním doplňkem k hodnocení adherence k DOAC.
Miklič M et al. 2019, Slovinsko (10)	NA	60	RVX	věk	<ul style="list-style-type: none"> ↑ věk pac. – minimální konc. v horním kvartilu (SG) bez dalších SG rozdílů Vysoká inter-individuální variabilita minimálních konc. Ø minimální konc. podobné u pac. s 20 mg a 15 mg RVX, přestože u 60 % z nich nebyla dávka redukována z důvodu RI, ale kvůli krvácení v anamnéze či obavám z krvácení 20 mg RVX – ↑ Ø vrcholové konc. (SG) Krvácení – ↑ Ø minimální konc. (SG) 	<ul style="list-style-type: none"> Redukce dávky RVX před zahájením terapie křehkých pac. bez RI vedla k adekvátním minimálním konc.
Perlman A et al. 2019, Izrael (46)	RETRO	1596	DBG, APX, RVX	interakce (karbamazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital, třezalka, oxkarbazepin)	<ul style="list-style-type: none"> 1,4 % hospital. pac. užívalo současně DOAC a enzymové induktory > 1/2 všech pac. měla konc. pod 5. percentilem 	<ul style="list-style-type: none"> Měření plazmat. konc. DOAC může podpořit klinická rozhodnutí o pokračování nebo změně léčby či dávkování.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Suwa M et al. 2019, Japonsko (47)	PROSP/OBS	603	APX, RVX	rasa	<ul style="list-style-type: none"> • 73 japonských pac. s off-label redukovanou dávkou – vrcholové konc. v mezích, bez krvácivých a TE komplikací • Krvácivé komplikace při ↑ vrcholových konc. – u APX méně často • Souběžná terapie DOAC + protidestičková LČ nesouvisela s krvácivými NÚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dávku stanovovat nejen dle ledvinných funkcí, věku a hmotnosti, ale také dle antikoagulační aktivity pomocí anti-Xa či měřením plazmat. konc. – změřit alespoň jednou.
Denny NDR et al. 2019, VB (7)	RETRO/KOH	113	DBG, APX, RVX	věk	<ul style="list-style-type: none"> • Hospital. pac. s akutním onemocněním o Ø věku 70 let – vysoká inter-individuální variabilita 	<ul style="list-style-type: none"> • Plazmat. konc. DOAC je vhodné měřit v případě jakékoliv nejistoty ohledně dávkování a před neplánovaným zákrokem.
Silva VM et al. 2019, Brazílie (9)	PROSP	130	DBG, RVX	věk, ledviny	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoká inter-individuální variabilita – u DBG nezpůsobena věkem, ani CrCl • 22 % pac. RVX mimo definovanou mez – bez krvácivých či TE NÚ (1 rok sledování) • Možná genetická odpověď na LČ 	<ul style="list-style-type: none"> • Vzhledem k výskytu plazmat. konc. mimo definovanou mez je třeba přehodnotit úlohu lab. monitorování.
Wasan SM et al. 2019, USA (51)	PROSP/KOH	82	APX	obezita	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Xa aktivita – spolehlivá pro stanovení plazmat. konc. APX v různých dávkách a indikacích • Hmotnost > 120 kg – ↓ vrcholové konc. a celková expozice (měřeno pomocí AUC) (SG), asociace s BMI méně silná • Není zřejmé, zda v důsledku ↓ vrcholových konc. dojde ke snížení účinnosti a zda má vést k úpravě dávkování 	<ul style="list-style-type: none"> • Vyhnout se předepisování APX u pac. > 120 kg, jelikož data jsou zatím nedostatečná.
Gulpen AJW et al. 2019, Nizozemí (13)	OBS/KOH	318	DBG, APX, EDX, RVX	adherence k DOAC	<ul style="list-style-type: none"> • 90 % pac. – střední skóre adherence k DOAC (6–7) • Žádné TE komplikace, ↓ výskyt krvácení než v klinických studiích • Většina plazmat. konc. v mezi • 41 % pac. užívajících DBG a 14 % pac. RVX – redukované dávky dle doporučení, plazmat. konc. redukovaných dávek se od standardních dávek statisticky významně nelišily • 0,8 % pac. užívající DBG a 0,5 % pac. RVX – redukovaná dávka z neznámých důvodů • Inter-individuální variabilita v čase, bez intra-individuální • Žádná souvislost mezi NÚ a plazmat. konc. mimo mez 	<ul style="list-style-type: none"> • Pro optimalizaci dávkování může být přínosné změřit plazmat. konc. po zahájení terapie DOAC. • Rutinní monitorování nemá význam.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Sennesael AL et al. 2018, Belgie (11)	PROSP/OBS/KOH	10	RVX	ledviny, genetika, interakce	<ul style="list-style-type: none"> • Pac. hospital. pro krvácení – vysoká inter-individuální variabilita, opožděná clearance • Interakce amiodaron, diltiazem – ↑ minimální konc. • 1/2 pac. užívala ≥ 1 LČ ↑ riziko krvácení (SSRI, NSAID) • SNP alela – ↑ minimální konc. (nenalezena asociace mezi ABCB1 genotypem a vrcholovými konc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lab. monitorování DOAC je užitečné při posuzování jejich NÚ, managementu urgentních stavů a rozhodování, zda podat antidotum. • Pro minimalizaci rizika krvácení sledovat renální f. a lékové interakce.
Kaserer A et al. 2018, Švýcarsko (34)	RETRO	365	RVX	věk, pohlaví, ledviny, BMI, interakce (induktory a inhibitory CYP 3A4 a P-gp)	<ul style="list-style-type: none"> • RI (GFR < 60 ml/min) a amiodaron – ↑ konc. RVX i 24–48 hod po podání (SG) • Věk, pohlaví, BMI a induktory CYP3A4 neměly samy o sobě vliv na konc. RVX 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardní doporučené intervaly pro vysazení RXA před plánovanou operací nemusí být u pac. s RI nebo amiodaronem v anamnéze vždy dostatečné. • Rutinní předoperační stanovení reziduální konc. RXA by mohlo být v těchto situacích přínosné.
Rottenstreich A et al. 2018, Izrael (31)	RETRO	212	DBG, APX, RVX	věk, ledviny, ↓ BMI a hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> • 72 % pac. plazmat. konc. v definované mezi • 21 % ↑ konc. – ↑ věk, ↓ eGFR (MDRD), ↓ BMI, ↓ hmotnost (SG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rutinní monitorování DOAC nemá v klinické praxi význam. • Lab. monitorování DOAC u pac. s RF, jako je pokročilý věk, RI a extrémní hmotnost, může významnou měrou ovlivnit management léčby těchto pac.
Piran S et al. 2018, Kanada (41)	RETRO/OBS	38	DBG, APX, RVX	obezita	<ul style="list-style-type: none"> • 21 % pac. – ↓ vrcholové konc. než rozmezí, bez ohledu na hmotnost či CrCl 	NA
Wright C et al. 2017, USA (22)	RETRO	32	APX, RVX	obezita, malabsorpce	<ul style="list-style-type: none"> • Lab. monitorování ojedinele jen ve speciálních situacích • Nejčastější indikací monitorování u hospital. – operace, TE, krvácení; ambulantní – extrémní hmotnost, malabsorpce • Většina plazmat. konc. APX, RVX v mezi 	NA
Martin K et al. 2016, USA (5)	RETRO	28	DBG, APX, RVX	obezita, ↓ hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoká inter-individuální variabilita • U 82 % pac. s extrémní hmotností, převážně obezitou, konc. v mezi • Nejčastějším důvodem pro lab. monitorování – hmotnost, selhání léčby, stav po operaci GIT, interakce 	<ul style="list-style-type: none"> • Lab. monitorování DOAC může být užitečné v akutních situacích, jako je např. neodkladný chirurgický zákrok.
Schellings MWM et al. 2016, Nizozemí (2)	PROSP	80	DBG, RVX	věk, ♀	<ul style="list-style-type: none"> • Inter-individuální variabilita • Věk ovlivňoval konc. DBG nezávisle na renálních f. (SG) • U ♀ rozdíl ve FK v porovnání s ♂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Specifické koagulační testy (anti-Xa, dTT) nejsou vhodné pro přesné stanovení minimálních konc. v ortopedické indikaci (při nižších podávaných dávkách DOAC) narozdíl od UPLC-MS/MS, která je v tomto případě metodou volby.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Chang M et al. 2016, USA (48)	PROSP/PaK/OL	32	APX (10 mg OD)	ledviny	<ul style="list-style-type: none"> Mírně ↑ AUC APX u CKD – 44% zvýšení AUC u CKD (CrCl = 15 ml/min) a 36% u pac. na hemodialýze RI neovlivňovala vrcholové konc. U pac. s normální funkcí ledvin (13 %) – ↑ četnost NÚ (nejčastěji dyspepsie) 	<ul style="list-style-type: none"> Pouze na základě funkce ledvin není nutná úprava dávky APX – omezený vliv funkce ledvin na FK a FD APX.
Wang X et al. 2016, USA (49)	PROSP/PaK/OL	16	APX (5 mg OD pac. s CrCl > 80 ml/min, 5 mg BID pac. s ESRD)	ledviny	<ul style="list-style-type: none"> U pac. na hemodialýze – o 36 % ↑ expozice APX 	<ul style="list-style-type: none"> U pac. s ESRD není nutné redukovat dávku APX, pokud nejsou léčeni pro FIS a není přítomen další RF – věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg.
Šinigoj P et al. 2015, Slovinsko (32)	NA	44	DBG	věk, ♀, ledviny, hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> ↑ minimální konc. u pac.: s krvácením, ↑ věk, ↓ renální f., ↓ hmotnost, ♀ (SG) ↑ vrcholové konc. u pac.: ↑ věk, ↓ renální f., ↓ hmotnost (SG) Nebyl rozdíl ve vrcholových a minimálních konc. DBG (110 a 150 mg), (pac. s DBG 110 mg ↑ věk, ↓ CrCl, ↑ CHA2DS2-VASc (SG)) ↑ intra-individuální variabilita vrcholových konc. vs. minimálních Žádné rozdíly v charakteristice pacientů při srovnání ↑ a ↓ vrcholových a minimálních konc. 	<ul style="list-style-type: none"> Měřit raději minimální konc. než vrcholové, jelikož vysoké minimální konc. mohou predisponovat k drobnému krvácení. Měření konc. DOAC lze zvážit u starších osob, ♀, při nízké hmotnosti a RI.
Hu YF et al. 2015, Taiwan (36)	NA	150	DBG	adherence k DOAC	<ul style="list-style-type: none"> ↓ plazmat. konc. (SG) u pac. s nedostatečnou adherencí k DBG, (PT, INR, aPTT nezměněno) Adherence k DBG nezlepšena ani při další návštěvě, na RVX převedeni pouze 2 pac. 	<ul style="list-style-type: none"> Měření plazmat. konc. DBG může být jednoduchou a spolehlivou metodou pro identifikaci non-adherence.
Chan NC et al. 2015, Kanada (8)	PROSP/OBS	100	DBG	věk, ledviny, hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> ↑ inter-individuální variabilita (51–64 %) než intra-individuální (33–40 %) DBG (110 mg) – ↑ věk, ↓ hmotnost, ↓ CrCl (SG) Všechny dávky nastaveny dle aktuálních guidelineů 	<ul style="list-style-type: none"> K identifikaci pac. s trvale vysokými nebo nízkými plazm. konc. DOAC nelze provádět Hemoclot pouze jednou – většina pac. s konc. mimo definovanou mez je při dalším měření měla v normě.
Skeppholm M et al. 2014, Švédsko (33)	NA	90	DBG	věk, ledviny, hmotnost	<ul style="list-style-type: none"> 38 % osob s CrCl a hmotností pod mediánem – ↑ konc. vs. nad mediánem (SG), i když pravděpodobně užívali DBG 110 mg Pozitivní korelace mezi plazmat. konc. a věkem (SG) Pac. s ↑ hmotností a normální renální f. – konc. blízko spodnímu limitu (50 ng/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> Pac. by mohli mít prospěch z individualizace dávkování na základě lab. monitorování, které by nemuselo být tak intenzivní jako u warfarinu. Pro lab. monitorování je vhodné použít metody jako dTT, ECT či LC-MS/MS.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Frost C et al. 2014, USA (50)	PROSP/ RANDOM/ SEKV	21	APX (10 mg OD)	interakce (naproxen)	<ul style="list-style-type: none"> • Až o 60 % ↑ expozice APX po podání naproxenu (↑ absorpce APX inhibicí P-gp naproxenem) • FK naproxenu neovlivněna • APX při současném podávání naproxenu bezpečný a dobře tolerovaný – bez závažných NÚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Při současném podávání apixabanu a NSAID je třeba opatrnosti.

Vysvětlivky zkratk: ♀ – ženy; ♂ – muži; Ø – průměrný; ↑ – vyšší; ↓ – nižší; anti-Xa – anti-Xa aktivita; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; APX – apixaban; AUC – plocha pod křivkou; BID – dvakrát denně; BMI – body mass index; CG – odhad clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta; CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu; CYP – cytochrom P450; DBG – dabigatran; DOAC – přímá perorální antikoagulancia; dTT – dilutovaný trombinový čas; ECT – ekarinový čas; EDX – edoxaban; eGFR – odhad glomerulární filtrace; ESRD – terminální selhání funkce ledvin; FD – farmakodynamika; FIS – fibrilace síní; FK – farmakokinetika; GIT – gastrointestinální trakt; hospital. – hospitalizování; CHA2DS2-VASc – škála užívání k hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KOH – kohortová; konc. – koncentrace; lab – laboratorní; LI – lékové interakce; LC-MS/MS – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií; LČ – léčivo; MDRD – modifikovaný příjem proteinů při onemocnění ledvin (typ rovnice pro odhad GFR); NA – neuvedeno; NSAID – nesteroidní antiflogistika; NÚ – nežádoucí účinek; OBS – observační; OD – jednou denně; OL – open-label; pac. – pacient; PaK – případů a kontrol; PILOT – pilotní; P-gp – P-glykoprotein; plazmat. – plazmatická; PPI – inhibitory protonové pumpy; PT – protrombinový čas; PROSP – prospektivní; RANDOM – randomizovaná; renální f. – renální funkce; RETRO – retrospektivní; RF – rizikový faktor; RI – renální insuficience; RVX – rivaroxaban; SEKV – sekvenční; SG – signifikantní; SNP – jednonukleotidový polymorfismus; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TE – tromboembolismus; TT – trombinový čas; UPLC-MS/MS – ultra vysoce účinná kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, VB – Velká Británie.

Kompletní tabulku najdete v příloze u článku na webu www.casopisvnitrnilekarstvi.cz (v archivu článků tohoto čísla).

(49) u pacientů s CrCl < 15 ml/min užívajících 5 mg apixabanu dvakrát denně ke změně vrcholových koncentrací, ačkoliv plocha pod křivkou (AUC) byla zvýšena. Dle autorů této studie není nutné bezpodmínečně redukovat dávku apixabanu pouze na základě renálních funkcí (49). Ke stejnému závěru došli také Chang et al. (48). U pacientů s pokročilou renální insuficiencí se tak apixaban jeví jako vhodná volba antikoagulace, jelikož se zdá být bezpečný i u pacientů s CrCl < 15 ml/min. Na druhou stranu byla v čínské studii (35) pozorována negativní korelace mezi plazmatickými koncentracemi apixabanu a CrCl. Minimální koncentrace byly zvýšené i u pacientů užívajících redukovanou dávku apixabanu, což bylo spojeno s vyšším rizikem krvácení. Nicméně, vzhledem k tomu, že byla tato studie prováděna na mongoloidní populaci, nelze výsledky plošně aplikovat např. na kavkazskou rasu. Dle systematické rešerše z roku 2023 (54) hrozí nejvyšší riziko krvácení u pacientů s renální insuficiencí u dabigatranu, jelikož je ze všech DOAC vylučován ledvinami v největší míře.

Se změnou ledvinných funkcí se ve studiích pojila i variabilita koncentrací DOAC. Kampouraki et al. (1) pozorovali u pacientů s renální insuficiencí značnou variabilitu koncentrací apixabanu, rivaroxabanu a dabigatranu. Tato variabilita byla zároveň ovlivněna nevhodně zvolenou dávkou a ženským pohlavím. Naproti tomu dle studie Silva et al. (9) neměla CrCl na variabilitu koncentrací dabigatranu vliv. Míra odlišného dávkování DOAC oproti doporučeným postupům byla v zařazených studiích popisována u 16 až 72 % pacientů (1,2,10,57). Předčasná redukce dávky, která není v souladu s doporučenými postupy, mohla být způsobena obavou z manifestace nežádoucích účinků DOAC. S klesající funkcí ledvin se nicméně zvyšuje také riziko tromboembolismu. Nesnižuje se tedy pouze bezpečnost DOAC, ale hrozí i selhání jejich účinku (54, 58). Z toho důvodu je neopodstatněné snižování dávek DOAC pro pacienty rizikové. Nejvíce tromboembolických komplikací bylo zaznamenáno u pacientů s renální insuficiencí a FIS užívajících rivaroxaban a u pacientů s ŽT užívajících apixaban (54).

Vzhledem k plazmatickým koncentracím DOAC, které se v na-lezených studiích u pacientů s renální insuficiencí pohybovaly nad referenčním rozmezím, a tendenci předčasně redukovat dávky DOAC z obavy z nežádoucích účinků vyplývá, že by laboratorní monitorování mohlo být u pacientů s renální insuficiencí pro optimalizaci dávkování DOAC užitečné. Zvláště pak u těch pacientů, u nichž se vyskytuje více rizikových faktorů, které mohou koncentrace DOAC ovlivnit, jako je např. nízká hmotnost či pokročilý věk.

Věk

Z analýzy zařazených studií vyplynulo, že rostoucí věk pacientů (10, 12, 31–33) prokazatelně pozitivně koreloval s vyššími plazmatickými koncentracemi dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu, a tedy vyšším rizikem krvácení. V anglické studii (1) byly u pacientů starších 75 let statisticky významně častěji pozorovány vrcholové koncentrace DOAC mimo definovanou mez. V hodnocených studiích byl dále popisován vliv věku nad 65 let (2, 7), ten však již nebyl statisticky významný. Jelikož spotřeba DOAC u této populace vzrůstá, je nutná pečlivá individualizace jejich dávkování.

U starších osob byla také častěji popisována interindividuální variabilita (7, 59), zejména u dabigatranu, který by u této populace neměl být lékem volby (25). Příčinou vysoké interindividuální variability může být doporučení SmPC (56) redukovat dávku u pacientů starších 80 let (ve specifických případech 75 let) bez podmínky přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dle zmiňované anglické studie (1) se u pacientů starších 75 let jeví jako nejbezpečnější apixaban, jelikož u něj byly oproti rivaroxabanu a dabigatranu pozorovány plazmatické koncentrace častěji v doporučeném rozmezí. Dle SmPC apixabanu (60) a DP (16) k redukcí jeho dávky u starších pacientů vyšší věk na rozdíl od dabigatranu nestačí (musí být přítomny alespoň dva rizikové faktory, z nichž jeden je věk ≥ 80 let). Tato skutečnost podporuje tvrzení, že samotný věk není spolehlivým kritériem pro úpravu dávky DOAC (25).

Jinými slovy, vysoký věk zřejmě sám o sobě farmakokinetiku a farmakodynamiku DOAC přímo neovlivňuje, ale je doprovázen důležitými kovariáty, jako je snížená funkce eliminačních orgánů, změna tělesné konstituce, komorbidit (např. hypoalbuminémie) či polyfarmakoterapie (25). Tyto faktory mohou vést k supra- i subterapeutickým koncentracím DOAC. V anglické studii prováděné na geriatrickém oddělení (1) měl každý čtvrtý hospitalizovaný pacient špatně zvolenou dávku DOAC. U pacientů, kterým byla podávána nižší než doporučená dávka DOAC, byla zaznamenána jedna krvácivá a jedna tromboembolická příhoda. Polovina z těch, kteří dostávali vyšší než doporučenou dávku DOAC, měla vyšší systémovou expozici DOAC oproti rozmezím uvedeným v SmPC, a byla tak potenciálně vystavena většímu riziku krvácení.

Vzhledem k tomu, že věk sám o sobě pravděpodobně plazmatické koncentrace DOAC neovlivňuje a že je tento vliv přičítán spíše faktorům, které vyšší věk zpravidla doprovázejí, nelze věk jako takový označit za důvod k laboratornímu monitorování DOAC. Přesto lze předpokládat, že by toto monitorování u pacientů vyššího věku mohlo přinášet benefit v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je zhoršení nebo kolísání ledvinných funkcí, sarkopenie a další, zejména pak při jejich kumulaci. Potenciál laboratorního monitorování plazmatických koncentrací by měl být u této skupiny pacientů dále studován mimo jiné také proto, že u nich bylo hlášeno nejen zvýšené riziko závažného krvácení, ale i trombotických komplikací (25, 31, 61, 62).

Křehkost

Křehkost je multifaktoriální geriatrický syndrom, se kterým se mimo jiné pojí sarkopenie, malnutrice, multimorbidita, vyčerpanost, neúmyslný úbytek váhy či nízká fyzická aktivita (63, 64). Úbytek svalové hmoty může vést k nižším koncentracím DOAC ve svalech a vyšším v plazmě (2). Jednou z objektivních metod pro stanovení sarkopenie je bioimpedanční analýza (65). Ta byla prováděna pouze v jedné ze zařazených studií (2). V této studii mělo až 25 % pacientů starších 65 let užívajících rivaroxaban nebo apixaban plazmatické koncentrace anti-Xa nad referenčním rozmezím. Množství svalové hmoty po korekci na věk, celkovou tělesnou hmotnost a renální funkce negativně korelovalo s plazmatickými koncentracemi těchto dvou DOAC (2). V ostatních analyzovaných studiích byl posuzován pouze vliv hmotnosti < 60 kg (1, 40) či klesající hmotnosti (31–33) na plazmatické koncentrace DOAC bez současného hodnocení křehkosti. Pro větší přehlednost jsou diskutovány dále. V anglické studii (1) měli pacienti nad 65 let s méně než 60 kg častěji vrcholové koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu mimo stanovené rozmezí, ne však statisticky významně. Vyšší plazmatické koncentrace byly se statistickou signifikancí nicméně pozorovány u pacientů s nižší hmotností a zvyšujícím se věkem v dalších hodnocených studiích (31–33). V korejské studii (66), která nebyla do přehledové tabulky pro nesplnění metodických kritérií zařazena, byl BMI < 18,5 kg/m² i po zohlednění věku spojen se 4–násobným zvýšením rizika závažných krvácivých komplikací a úmrtí ve srovnání s vysokým či normálním BMI. Průměrný věk osob zařazených do této studie byl 73 let (66). Hmotnost pod 60 kg je jedním z kritérií pro redukci dávky edoxabanu a apixabanu (16). Vhodnějším kritériem by však mohlo být stanovení svalové hmoty nebo křehkosti. Pro tyto účely by pak mohlo

být použito v České republice validované zhodnocení „Krátké baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů“ (67), které je navíc doporučenou metodou pro stanovení křehkosti Evropskou lékovou agenturou (64).

Podvýživa může ovlivňovat farmakokinetiku prostřednictvím zhoršené absorpce spojené se ztrátou povrchu sliznice a zánětem trávicího traktu. Při podvýživě může také docházet ke zvýšení distribučního objemu kvůli nižší vazbě léčiv na plazmatické bílkoviny. Podvýživa dále snižuje jaterní oxidativní biotransformaci a konjugaci léčiv, což může vést k jejich snížené eliminaci (25, 68). V důsledku prodlouženého vyprazdňování žaludku, nefropatie a změn krevního oběhu mohou mít vliv na farmakokinetiku DOAC i komorbidit, jako je diabetes mellitus a srdeční selhání. Naopak neznámý zůstává vliv infarktu myokardu a aterosklerózy, které mohou farmakokinetiku DOAC rovněž modifikovat (25). Žádná ze zařazených studií však vliv podvýživy a komorbidit na plazmatické koncentrace DOAC přímo nesledovala.

Podíl křehkých pacientů bude do budoucna stále narůstat stejně jako spotřeba DOAC u této populace. V recentních studiích byl posuzován spíše vliv nízké tělesné hmotnosti na plazmatické koncentrace DOAC, avšak výzkum týkající se plazmatických koncentrací DOAC u křehkých pacientů je zatím omezený. Je tedy nezbytné lépe pochopit vztah mezi křehkostí, respektive úbytkem svalové hmoty a plazmatickými koncentracemi DOAC.

Obezita

Obezita je jedním z významných rizikových faktorů pro vznik a recidivy ŽT (27, 69, 70) a může mít vliv na terapeutickou odpověď léčby DOAC. Většina studií zařazená do tohoto přehledového článku nenalezla žádnou asociaci mezi plazmatickými koncentracemi DOAC a hmotností ≥ 120 kg (39–41), indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 40 kg/m² (5, 40, 42) nebo extrémní hmotností pacientů (22). K opačným závěrům dospěla pouze studie Wasan et al. (51), ve které měli pacienti ≥ 120 kg signifikantně nižší vrcholové koncentrace a celkovou expozici apixabanu. Navzdory tomu, že velká část obézních pacientů užívá DOAC, u nich chybí ucelené a jednoznačné důkazy o účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv, zejména u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² nebo hmotností ≥ 120 kg (27, 70, 71). Ačkoliv z aktualizované verze doporučeného postupu Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu z roku 2021 (72) vyplývá, že u osob s ŽT a vysokým BMI či hmotností není nutné upravovat dávky, v ostatních doporučených postupech týkajících se prevence CMP při FIS nebo prevence a léčby ŽT informace ohledně dávkování u těchto pacientů chybí (27). Obezita přitom může mít vliv na farmakokinetiku i farmakodynamiku dabigatranu, apixabanu či rivaroxabanu (70). U kyselých léčiv, jako je rivaroxaban, dochází u obézních osob ke kompetici s mastnými kyselinami o vazebná místa na albuminu, což může ovlivnit distribuční objem, clearance i poločas eliminace (27). Vylučování DOAC je navíc urychleno zvýšeným průtokem krve ledvinami, a hrozí tak poddávkování (71). Kromě toho může u obézních osob dojít k poklesu aktivity jaterního enzymu cytochromu P450 (CYP) 3A4 (27), což by naopak, především u xabanů, mohlo vést ke zvýšení plazmatických koncentrací nad referenční rozmezí. Systematická rešerše z roku 2022 (27) přinesla ohledně klinické relevance změn farmakokinetických parametrů a potřeby úpravy dávky u obézních pacientů nejednoznačné výsledky. Dle přehledu literatury z roku 2023 (70) je nicméně standardní dávkování apixabanu, edoxaba-

nu a rivaroxabanu u morbidně obézních pacientů účinné a bezpečné, jelikož koncentrace a anti-Xa aktivita byly v různých skupinách BMI (18,5 až > 40 kg/m²) podobné. Dabigatran byl u morbidně obézních pacientů s FIS rovněž účinný, ale zvyšoval riziko gastrointestinálního krvácení (70). Závěrem lze tedy konstatovat, že v případě obezity není rutinní monitorování plazmatických koncentrací DOAC nutné.

Adherence k DOAC

Níže uvedená terminologie adherence k léčbě je převzata z článku Malá-Ládová et al. (73). Jelikož je stanovení plazmatických koncentrací léčiv jednou z přímých metod měření adherence k léčbě, lze předpokládat, že je možné tuto metodu využít i v případě DOAC (36). Vliv adherence k léčbě na plazmatické koncentrace DOAC hodnotily tři námi analyzované studie. Ve studii Hu et al. (36) měli pacienti s nedostatečnou adherencí k léčbě užívající dabigatran signifikantně nižší plazmatické koncentrace. Adherence k léčbě byla v této studii hodnocena pomocí dotazníku, podle něhož byli pacienti s nedostatečnou adherencí k léčbě definováni jako ti, kteří někdy vynechali ≥ 1 dávku, užíli DOAC mimo předepsaný dávkový interval či ve špatné dávce. Ve studii Gulpen et al. (13) mělo 90 % zařazených pacientů střední skóre adherence k DOAC měřené pomocí validovaného dotazníku. V této studii měla většina pacientů plazmatické koncentrace DOAC ve stanoveném rozmezí. Autoři studie si vysvětlovali adekvátní adherenci k léčbě tím, že většina pacientů dříve užívala warfarin, byli dobře proškoleni stran užívání DOAC a byli sledováni. Ve studii Liu et al. (26) nebyla mezi adherencí k léčbě a anti-Xa aktivitou nalezena signifikantní asociace.

Vzhledem ke krátkému poločasu účinku DOAC narůstá riziko tromboembolismu už při občasném nedodržení předepsaného dávkového intervalu (13, 16, 36, 74–77). Non-adherence k DOAC tak může být pro pacienta více riziková než při opomenutí dávky nebo nedodržení dávkového intervalu warfarinu (77). U warfarinu lze navíc díky rutinnímu monitorování snadněji detekovat případné výkyvy koncentrací. Adherence k DOAC je tedy nezbytná. Míra non-adherence k DOAC se v dostupné literatuře přesto pohybuje okolo 30 až 50 % (26, 77, 78). Nejnížší adherence k léčbě byla přítom pozorována u dabigatranu, a to o 8 až 10 % nižší než u apixabanu či rivaroxabanu. Příčinou může být častější výskyt gastrointestinálního krvácení, nutnost uchovávaní v původním obalu (56) nebo dávkování dvakrát denně. Kratší dávkový interval nicméně zřejmě nebude mít na adherenci k DOAC významný vliv, jelikož u apixabanu dávkovaného taktéž dvakrát denně byla pozorována podobná míra adherence k léčbě jako u jednou denně podávaného rivaroxabanu. Mezi faktory přispívající k vyšší adherenci k léčbě u apixabanu by však mohla patřit jeho bezpečnost (77).

Pro ověření dodržování léčebného režimu u pacientů se sklonem k non-adherenci k léčbě DOAC je obecně vhodné kontrolovat plazmatické koncentrace v čase. Právě absence rutinního monitorování DOAC v klinické praxi může být jedním z faktorů predisponujících k nonadherenci k léčbě (77). Z výše uvedeného nicméně prozatím vyplývá, že pro stanovení významu monitorování plazmatické koncentrace DOAC za účelem ověření adherence k léčbě je zapotřebí více studií.

Interakce

Přestože DOAC mají ve srovnání s warfarinem nižší interakční potenciál, nelze se v klinické praxi vyhnout řešení některých lékových interakcí ani u této skupiny léčiv (54). Všechny DOAC jsou substráty P-glykoproteinu, klinicky významně zejména dabigatran, avšak liší se mírou metabolismu na CYP. Rivaroxaban, apixaban a okrajově i edoxaban jsou metabolizovány přes CYP 3A4 (43, 54). Text níže popisuje pouze interakce nalezené dle popsané vyhledávací strategie. Cílem článku nebylo shrnout všechny klinicky významné lékové interakce DOAC. Základní přehled interakcí DOAC lze nalézt např. v již zmiňovaném DP (16). V analyzovaných studiích (43, 46) byl konkrétně pozorován pokles plazmatických koncentrací DOAC při současném podávání induktorů P-glykoproteinu a CYP 3A4, jako je fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, rifampicin nebo třezalka tečkovaná. Z toho důvodu DP (16), interakční databáze Lexicomp (79), Micromedex (80) a Databáze lékových interakcí DrugAgency (81) doporučují DOAC společně s těmito léčivy ve většině případů nepodávat. V hodnocených studiích byl na farmakokinetiku DOAC dále prokázán vliv inhibitorů P-glykoproteinu, konkrétně amiodaronu a diltiazemu na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (11, 34). Tato interakce je popisována také v DP (16) a v interakčních databázích (79–81) kromě rivaroxabanu i u všech ostatních DOAC. Klinicky významná je zejména u amiodaronu, který je silnějším inhibitorem P-glykoproteinu. Z toho důvodu by měly být koncentrace DOAC při společném podávání s amiodaronem monitorovány a případně redukovány, zejména při přítomnosti více rizikových faktorů. Vliv diltiazemu není pravděpodobně dle dostupných dat klinicky relevantní. Monitorování lze zvážit u rivaroxabanu a apixabanu, jejichž koncentrace mohou být ovlivňovány také prostřednictvím inhibice CYP 3A4.

Studie zařazené do tohoto přehledu zkoumaly také vliv antivirotik (52), naproxenu (50), inhibitorů protonové pumpy (PPI) (37), atorvastatinu (44) a imunosupresiv (45). V italské studii (52) prováděné během pandemie covidu-19 bylo pozorováno alarmující zvýšení plazmatických koncentrací apixabanu, rivaroxabanu nebo dabigatranu při současném užívání kombinace antivirotik lopinavir/ritonavir či darunavir/ritonavir. Dle interakčních databází (79–81) a DP (16) se při společném podávání se všemi DOAC u obou kombinací antivirotik jedná o klinicky významnou lékovou interakci. Důvodem je skutečnost, že zmiňovaná antivirotika jsou silnými inhibitory CYP 3A4, ritonavir a lopinavir pak i inhibitory P-glykoproteinu. Proto je vhodné se společnému užívání těchto léčiv s DOAC vyhnout. V americké studii (50) došlo při současném podávání naproxenu a apixabanu ke zvýšení vrcholových koncentrací apixabanu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice efluxního P-glykoproteinu ve střevě. Riziko krvácení je nicméně patrně dáno také vlastním mechanismem účinku nesteroidního antiflogistika (NSAID; farmakodynamická léková interakce), a proto je dle DP (16) a výše jmenovaných interakčních databází (79–81) při společném podávání DOAC a NSAID třeba zvýšená opatrnost, zejména pokud je současně přítomno více rizikových faktorů potencujících krvácení. Další skupinou léčiv, u které byl diskutován vliv na plazmatické koncentrace DOAC, konkrétně dabigatranu, jsou PPI. Dle nalezené studie (37) došlo ke zvýšení minimálních i vrcholových koncentrací dabigatranu po dvoutýdenním vysazení PPI. Důvodem je

závislost absorpce dabigatranu na pH žaludečního prostředí, konkrétně se v kyselém prostředí zvyšuje. Po podání PPI lze tedy očekávat snížení plazmatických koncentrací dabigatranu. Vzhledem k tomu, že jsou PPI zároveň středně silnými inhibitory P-glykoproteinu, dal by se při společném podávání očekávat i opačný efekt, tedy zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu (37). Dle DP (16) a výše zmíněných interakčních databází (79–81) není nicméně tato interakce nyní považována za klinicky relevantní. Jako klinicky významná nebyla vyhodnocena ani interakce DOAC s atorvastatinem (slabý inhibitor P-glykoproteinu a substrát CYP 3A4) (16, 44, 79–81) či s imunosupresivy, konkrétně takrolimem a everolimem (45, 79). Klinický význam současného podávání DOAC s imunosupresivy byl zkoumán z důvodu metabolismu everolimu a takrolimu probíhající na CYP 3A4. Takrolimus je navíc slabý inhibitor CYP 3A4 a středně silný inhibitor P-glykoproteinu (16, 45). U obou léčiv byl zároveň popsán trombogenní potenciál (45). Přesto je tato interakce z výše jmenovaných interakčních databází zmíněna pouze v databázi Lexicomp (79), dle které je současné podávání DOAC a takrolimu bezpečné (79). V rozporu s tím je DP (16), který současné podávání DOAC a takrolimu nedoporučuje, a v případě dabigatranu dokonce označuje tuto kombinaci jako kontraindikovanou. Toto doporučení však nemá oporu v dostupné literatuře (82–84). Stejně tak nebyly žádné klinicky významné lékové interakce prokázány ani v případě everolimu (79–81).

Ve studii Perlman et al. (46) bylo u pacientů užívajících enzymové induktory po laboratorním monitorování DOAC pozorováno časté navýšení jejich dávek bez nutnosti přerušování terapie (ať už DOAC nebo enzymového induktoru). Laboratorní monitorování tak představuje jeden z nástrojů, který může usnadnit klinické rozhodování v situacích, kdy je nutné společně s DOAC podat léčiva s vysokým interakčním potenciálem. Umožňuje lépe posoudit nutnost úpravy dávky zejména při současném podání silných induktorů či inhibitorů CYP a P-glykoproteinu a při kumulaci rizikových faktorů pacienta nebo rizikových léčiv.

LITERATURA

- Kampouraki E, Avery P, Biss T, et al. Assessment of exposure to direct oral anticoagulants in elderly hospitalised patients. *Br J Haematol.* 2021;195(5):790-801.
- Bendayan M, Mardigyan V, Williamson D, et al. Muscle Mass and Direct Oral Anticoagulant Activity in Older Adults With Atrial Fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69(4):1012-1018.
- Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl 1:29-45.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(7):638-645.e4.
- Martin K, Moll S. Direct oral anticoagulant drug level testing in clinical practice: A single institution experience. *Thromb Res.* 2016;143:40-44.
- Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(7):1064-1072.
- Denny NDR, Keighley L, Siganporia Z, et al. A level-headed approach to measuring direct oral anticoagulants: A 2-year retrospective analysis of DOAC levels from a tertiary UK centre. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):200-207.
- Chan NC, Coppens M, Hirsh J, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):353-359.
- Silva VM, Scanavacca M, Darrieux F, et al. Routine Coagulation Tests in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation Under Dabigatran and Rivaroxaban Therapy: An Affordable and Reliable Strategy? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619835053.
- Miklić M, Mavri A, Vene N, et al. Intra- and inter- individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1069-1075.

Limity

Za limity této práce je třeba považovat zvolený design, metodiku výběru článků a orientaci na práce, které analyzovaly faktory v kontextu laboratorního monitorování DOAC pouze pomocí anti-Xa a dTT.

Závěr

Studie zaměřené na analýzu vlivu laboratorního monitorování DOAC a případných úprav jejich dávek na celkový přínos léčby nejsou v současné době k dispozici, proto ani rutinní monitorování plazmatických koncentrací DOAC není doporučeno. Přesto existují studie, které potvrdily souvislost mezi naměřenými plazmatickými koncentracemi a efektem léčby (28). Laboratorní monitorování DOAC může v klinické praxi významnou měrou napomoci při rozhodování v akutních situacích, jako je krvácení, nutnost podstoupení urgentního chirurgického výkonu nebo podezření na předávkování (16). Mimo tyto akutní stavy se dle námi nalezených dat ukazuje, že laboratorní monitorování DOAC může být potenciálně prospěšné také při klinickém rozhodování stran managementu významných lékových interakcí, při výběru dávky u křehkých pacientů vyššího věku s nízkým podílem svalové hmoty nebo se závažným poškozením renálních funkcí či při podezření na non-adherenci k léčbě. Význam tohoto stanovení přitom narůstá s počtem rizikových faktorů a interagujících léčiv. Ačkoliv lze od laboratorního monitorování DOAC očekávat maximalizaci účinku léčby a minimalizaci jejich rizik, je důležité, aby byla interpretace získaných výsledků vždy prováděna s vědomím, že dostupná referenční rozmezí plazmatických koncentrací vychází z observačních studií (16). Pro dosažení optimální léčby na základě plazmatických koncentrací DOAC je tedy zároveň nezbytné stanovení jednotného referenčního rozmezí plazmatických koncentrací na základě prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií.

Zapojení Mgr. Kateřiny Žykové bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 665).

- Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018;16:28.
- Schellings MWM, Boonen K, Schmitz EMH, et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res.* 2016;139:128-134.
- Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One* 2019;14(6):e0217302.
- Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report for Pradaxa. [cit. 2023-10-16]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pradaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(1):92-103.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676.
- Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus.* 2018;16(5):462-470.
- Ten Cate H, Olie RH, Ten Cate-Hoek AJ, et al. Direct oral anticoagulants: When to consider laboratory testing? *Int J Lab Hematol.* 2018; 40 Suppl 1:30-33.
- Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines.* 2021;9(5).
- Lin SY, Kuo CH, Yeh SJ, et al. Real-World Rivaroxaban and Apixaban Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):278-286.

21. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-450.
22. Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39 Suppl 1:31-36.
23. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-1020.
24. Penka M, Novotný J. Co lze očekávat od monitoringu DOACs. *Interv Akut Kardiol.* 2020;19(4):215-221.
25. Edwina AE, Dia N, Dreesen E, et al. Insights into the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Older Adults with Atrial Fibrillation: A Structured Narrative Review. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(3):351-373.
26. Liu Z, Xie Q, Xiang Q, et al. Anti-FXa-IIIa activity test in Asian and its potential role for drug adherence evaluation in patients with direct oral anticoagulants: a nationwide multi-center synchronization study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1293-1302.
27. Alalawneh M, Awaisu A, Rachid O. Rivaroxaban Pharmacokinetics in Obese Subjects: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(12):1677-1695.
28. Gregorová J, Tašková I, et al. Antikoagulační terapie. Maxdorf. 2022. ISBN 978-80-7345-728-0.
29. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):184-200.
30. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, et al. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2019;184(6):912-924.
31. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):543-549.
32. Šinigoj P, Malmström RE, Vene N et al. Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In „Real-Life“ Patients With Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(5):323-329.
33. Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in „real life“ patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134(4):783-789.
34. Kaserer A, Schedler A, Jetter A, et al. Risk Factors for Higher-than-Expected Residual Rivaroxaban Plasma Concentrations in Real-Life Patients. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):808-817.
35. Sin CF, Wong KP, Wong TF, et al. Plasma apixaban levels in Chinese patients with chronic kidney disease-Relationship with renal function and bleeding complications. *Front Pharmacol.* 2022;13:928401.
36. Hu YF, Liao JN, Chern CM, et al. Identification and management of noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: the role of a drug monitor. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(4):465-471.
37. Schnierer M, Samoš M, Bolek T et al. The Effect of Proton Pump Inhibitor Withdrawal on Dabigatran Etxilate Plasma Levels in Patients With Atrial Fibrillation: A Washout Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(4):333-335.
38. Wongcharoen W, Pacharasupa P, Norasetthada L, et al. Anti-Factor Xa Activity of Standard and Japan-Specific Doses of Rivaroxaban in Thai Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2020;84(7):1075-1082.
39. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(2):224-233.
40. Speed V, Green B, Roberts LN, et al. Fixed dose rivaroxaban can be used in extremes of bodyweight: A population pharmacokinetic analysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9):2296-2307.
41. Piran S, Traquair H, Chan N, et al. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):684-688.
42. Kim JH, Shelat N, Ji CS. Apixaban and Rivaroxaban Anti-Xa Concentration Utilization in Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023; 81(2):165-170.
43. Sennesael AL, Larock AS, Hainaut P, et al. The Impact of Strong Inducers on Direct Oral Anticoagulant Levels. *Am J Med.* 2021;134(10):1295-1299.
44. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, et al. Does atorvastatin therapy change the anti-Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9(3):e00730.
45. Camporese G, Bernardi D, Bernardi E, et al. Absence of interaction between rivaroxaban, tacrolimus and everolimus in renal transplant recipients with deep vein thrombosis or atrial fibrillation. *Vascul Pharmacol.* 2020;130:106682.
46. Perlman A, Hochberg-Klein S, Choshen Cohen L, et al. Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(4):590-595.
47. Suwa M, Morii I, Kino M. Rivaroxaban or Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation – Efficacy and Safety of Off-Label Under-Dosing According to Plasma Concentration. *Circ J.* 2019;83(5):991-999.
48. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637-645.
49. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):628-636.
50. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):877-885.
51. Wasan SM, Feland N, Grant R, et al. Validation of apixaban anti-factor Xa assay and impact of body weight. *Thromb Res.* 2019;182:51-55.
52. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1320-1323.
53. Magnocavallo M, Bellasi A, Mariani MV, et al. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. *J Clin Med.* 2020;10(1).
54. Thompson LE, Davis BH, Narayan R, et al. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(3):585-599.
55. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, et al. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(2):134-145.
56. Pradaxa – Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2023–06–05]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
57. Rota E, Testa L, Di Brigida G, et al. The management of patients with acute ischemic stroke while on direct oral anticoagulants (DOACs): data from an Italian cohort and a proposed algorithm. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):732-738.
58. Limdi NA, Beasley TM, Sun J, et al. Thromboembolic and Hemorrhagic Outcomes in the Direct Oral Anticoagulant Trials Across the Spectrum of Kidney Function. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1593-1605.
59. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(7):896-907.
60. Eliquis – Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2023–06–30]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_cs.pdf
61. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-328.
62. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1864-1872.
63. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27(1):1-15.
64. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials [Internet].
65. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423.
66. Park CS, Choi EK, Kim HM, et al. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):501-507.
67. Topinková E, Berková M, Mádllová P, et al. „Krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů“ a její využití pro diagnózu geriatrické křehkosti v klinické praxi. *Geriatrica a Gerontologie* 2013;2(1):43-49.
68. Verrest L, Wilthagen EA, Beijnen JH, et al. Influence of Malnutrition on the Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Poverty-Related Diseases: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(9):1149-1169.
69. Andrade J, Khairy P, Dobrev D et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-1468.
70. Zhao Y, Guo M, Li D, et al. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231153638.
71. Russo V, Cattaneo D, Giannetti L, et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Extreme Obesity. *Clin Ther.* 2021; 43(9):e255-e263.
72. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1874-1882.
73. Malá-Ládová K, Voříšková E, Košťálová B, et al. Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody. *Vnitř Lék.* 2022;68(E-2):22-28.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Kdo léčí pacienty s diabetem v České republice?

Jan Škrha¹, Klára Benešová^{2,3}, Jiří Jarkovský^{2,3}, Ladislav Dušek^{2,3}

¹3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

Data získaná z Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) o vývoji poskytované péče diabetology, internisty a praktickými lékaři v letech 2010 až 2021 dokládají narůstající počet i procentuální zastoupení pacientů s diabetem léčených zejména neinzulinovými antidiabetiky praktickými lékaři (vzestup z 4,7 % na 22,8 % diabetiků). Zároveň data poskytují informaci o stagnaci počtu diabetiků léčených jen inzulinem. Registrovaný vývojový trend v poskytování péče lékaři podněcuje diskuzi o dalším směřování včetně potřeby zajistit kvalitní strukturovaný a multidisciplinární přístup k pacientům s diabetem v následujících letech.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetolog, internista, praktický lékař, národní registr.

Who treats the patients with diabetes in the Czech Republic?

Data obtained from the National register of covered medical services (NHRZS) on provided care developed by diabetologists, general practitioners and internists since 2010 to 2021 confirm an increased number and percentage of diabetic patients treated especially by non-insulin antidiabetic drugs by general practitioners (an increase from 4.7 % to 22.8 % diabetic patients). At the same time data offer an information on stagnation of diabetic patients treated by insulin only. The trend registered in provided care stimulates a discussion on future way including the needs for high quality of structured and multidisciplinary approach offered to diabetic patients in future years.

Key words: diabetes mellitus, diabetologist, internist, general practitioner, national register.

Úvod

Celosvětově rostoucí počet pacientů s diabetes mellitus dosahuje charakteru epidemického výskytu. Jednotlivé studie i metaanalýzy přináší data o narůstající incidenci a prevalenci obou typů diabetu (1, 2). Obdobný trend rostoucího počtu diabetiků je zaznamenáván i v České republice. Zatímco v roce 1977 máme k dispozici jen přibližný údaj z tehdy existujícího každoročního hlášení, kdy v České republice bylo nahlášeno 268 516 diabetiků, v roce 2010 toto hlášení zahrnovalo 806 500 diabetiků, tedy přibližně trojnásobný počet. To však vesměs znamenalo více či méně odhadovaný počet diabetiků. Nový způsob získávání dat přes vykazování zdravotním pojišťovnam, který umožňuje shromažďovat data v rámci Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) fungujícím v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR), přináší přesnější údaje o celém systému péče o pacienty.

V současné době můžeme z tohoto nového registru čerpat řadu důležitých informací o vývoji nemocí a jejich léčbě. Stejně je tomu v případě diabetu, u něhož jsou zpracována data od roku 2010 do roku 2021 včetně. V roce 2010 bylo registrováno v rámci tohoto nového způsobu celkem 862 841 diabetiků, kdežto v roce 2019 (do doby před epidemií covidu-19) jich bylo 1 044 154, tedy o 21 % více, a v posledním uzavřeném roce 2021 byl celkový počet takto evidovaných diabetiků 1 066 389, téměř o 24 % více než v roce 2010. Podle dosavadního vývojového trendu lze i v příštích letech předpokládat trvalý nárůst počtu diabetiků v České republice, takže v roce 2030 se očekává překonání hranice 1 200 000 pacientů s diabetem.

Vedle kvantitativního hlediska je třeba vzít v úvahu i narůstající potřebu kvalitní péče, podle níž se bude odvíjet i zdravotní stav této populace zahrnující známé chronické komplikace, které vycházejí z postižení zejména cévního systému vlivem poruchy glukózového metabolismu.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha
jan.skrha@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(7):452-459

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2023

Článek přijat po recenzích: 6. 10. 2023

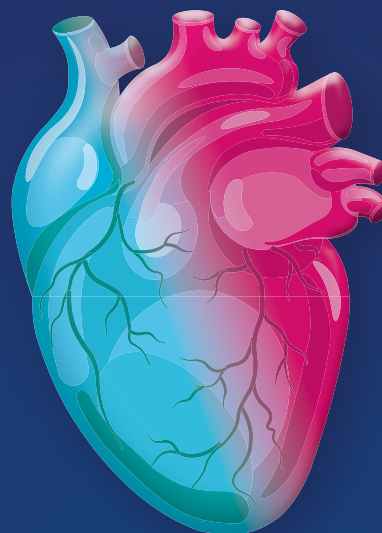
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současně užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolaktan, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetraokasitid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepressiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepressivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s původním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorooidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Míchle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G., et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66–74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widimský J. Jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1–19. 5. Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-to-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59–64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529–532.

0112012634

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Míchle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promedcs.com

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Vedle této poruchy se na rozvoji komplikací velmi často podílejí i další rizikové faktory, zejména arteriální hypertenze, dyslipoproteinemie a obezita. Náročnost péče pak vyplývá ze zavádění nových léčebných postupů a technologického rozvoje, které se staly základem moderního pojetí léčby zaměřené u pacienta nejen na diabetes, ale i na jeho rizikové faktory, a tudíž i na celkovou prognózu v rámci tzv. personalizované medicíny. Současný přístup k léčbě diabetu se tak diametrálně změnil v porovnání se stavem před dvaceti lety.

Tyto vývojové trendy nutně vedou k řadě otázek, z nichž zejména personální zdravotnické zajištění trvale se navyšující populace diabetiků je důležitým hlediskem při plánování kvalitní péče. A právě data získaná z nového registru NRHZS mohou ukázat, jak se realizovala péče o diabetiky včetně odborného zajištění personálem v období 2010–2021. Dosavadní trendy pak jsou nejen zdrojem informací, ale současně i východiskem pro další zajištění péče o diabetiky.

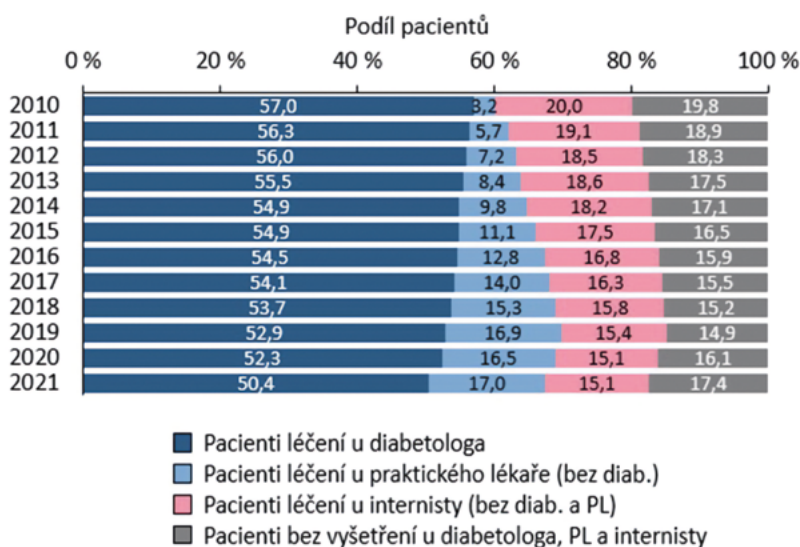
Vývoj vyšetření pacientů s diabetem diabetology, internisty a praktickými lékaři

Populace pacientů s diabetem je značně heterogenní, což vyplývá z charakteru metabolické poruchy. Jejich rozlišení prochází soustavným

vývojem podmíněným novými poznatky. V posledních letech se dostává do popředí nová klasifikace diabetu, která je založena na vyhodnocení několika parametrů umožňujících rozčlenit heterogenní skupinu diabetu 2. typu do několika podskupin pomocí klastrové analýzy (3). Tato nová klasifikace umožní rozlišit prognosticky závažnější formy od diabetu s relativně lehčím průběhem, a to i ve vztahu ke komplikacím. Zatím se nepoužívá, je však předmětem výzkumu v některých studiích. Jistě již nyní lze klást otázku, kdo bude léčit toho kterého diabetika při trvale narůstajícím počtu pacientů. V současné době je diabetik v České republice v péči diabetologa, internisty nebo praktického lékaře.

Porovnáme-li vývoj ošetření diabetiků podle základních kódů vykazovaných v ordinaci diabetologů (13021, 13022, 13023), internistů (11021, 11022, 11023) a praktických lékařů (01201), je v uplynulých dvanácti letech (2010–2021) zřejmý rozdíl v trendu u těchto tří skupin lékařů. Zatímco u diabetologů je patrný pokles vykázaných diabetiků z 57 % na 50 % a u internistů ze 20 % na 15 %, zřetelný vzestup z 3,2 % na 17 % je registrován u praktických lékařů (Graf 1). V absolutních číslech byl nárůst u praktických lékařů v uplynulých dvanácti letech z necelých 28 tisíc na 181 tisíc diabetiků (Tab. 1). Zároveň tabulka obsahuje v posledním sloupci údaje o počtech pacientů bez vyšetření. Tato skupina zahrnuje

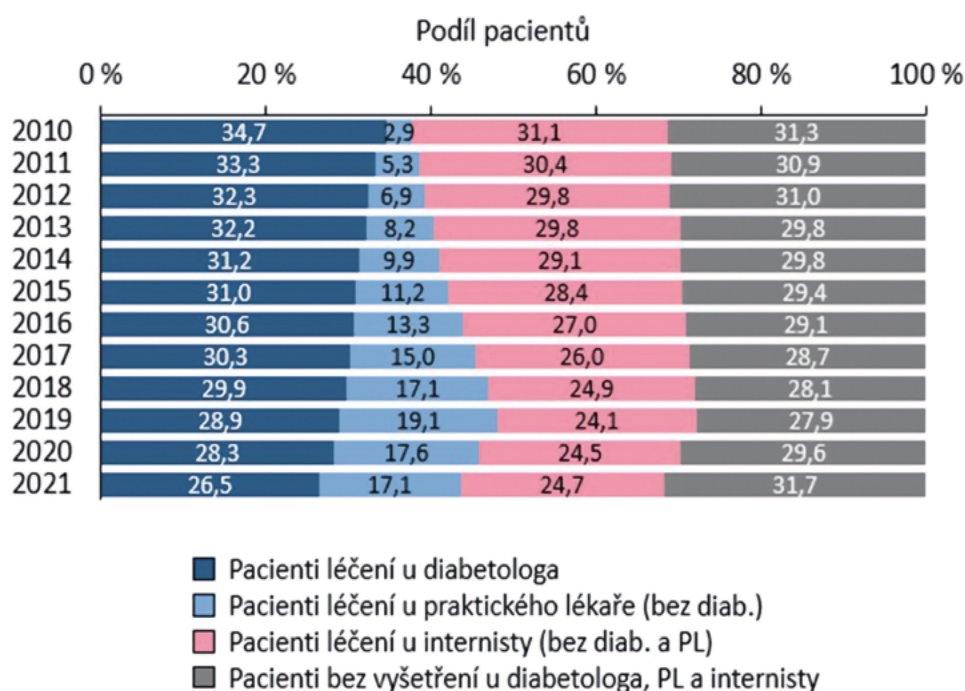
Graf 1. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem vykazovaných v ordinacích z celkového počtu registrovaných



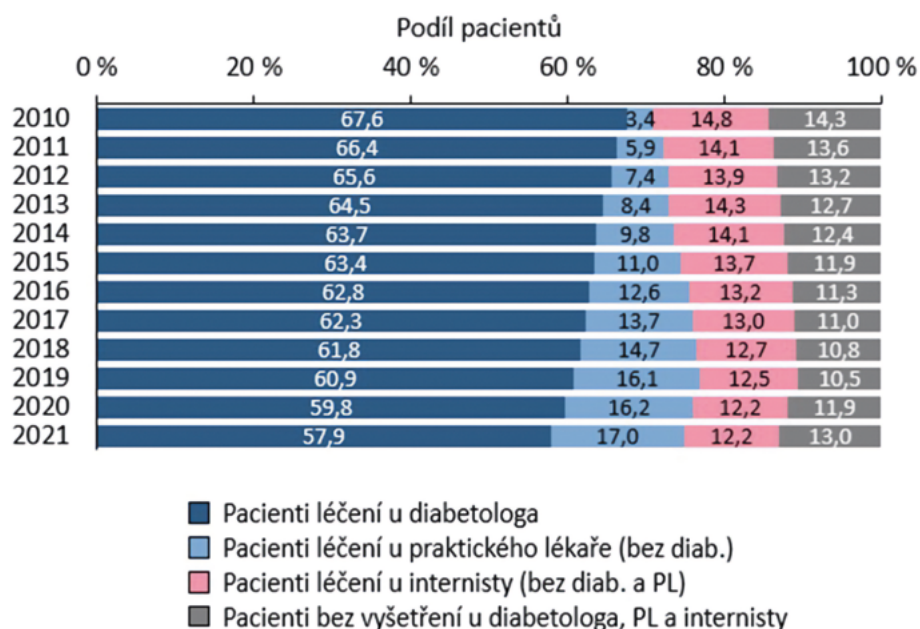
Tab. 1. Počty pacientů s diabetem vykazovaných v letech 2010–2021 v ordinacích diabetologa, internisty a praktického lékaře základními kódy celkově a v procentovém zastoupení. Pacienti, kteří nebyli vykázáni základními kódy, byli vykázáni jiným způsobem (např. v rámci minimálního kontaktu nebo v rámci hospitalizací u starších diabetiků)

Rok	Celkem	Diabetolog	Internista	Praktický lékař	Bez vykázaní
2010	862 841	491 490 (57,0 %)	172 918 (20,0 %)	27 719 (3,2 %)	170 714 (19,8 %)
2011	888 429	500 444 (56,3 %)	169 382 (19,1 %)	51 072 (5,7 %)	167 531 (18,9 %)
2012	901 868	504 940 (56,0 %)	166 583 (18,5 %)	65 207 (7,2 %)	165 138 (18,3 %)
2013	917 364	509 026 (55,5 %)	171 033 (18,6 %)	76 799 (8,4 %)	160 506 (17,5 %)
2014	938 271	515 484 (54,9 %)	170 362 (18,2 %)	92 041 (9,8 %)	160 384 (17,1 %)
2015	956 916	525 665 (54,9 %)	167 733 (17,5 %)	105 834 (11,1 %)	157 684 (16,5 %)
2016	980 288	534 683 (54,5 %)	164 450 (16,8 %)	125 290 (12,8 %)	155 865 (15,9 %)
2017	998 849	540 585 (54,1 %)	163 088 (16,3 %)	139 924 (14,0 %)	155 252 (15,5 %)
2018	1 015 898	546 000 (53,7 %)	160 400 (15,8 %)	155 377 (15,3 %)	154 121 (15,2 %)
2019	1 044 154	552 049 (52,9 %)	160 921 (15,4 %)	175 952 (16,9 %)	155 232 (14,9 %)
2020	1 036 437	542 505 (52,3 %)	156 419 (15,1 %)	171 004 (16,5 %)	166 509 (16,1 %)
2021	1 066 389	537 930 (50,4 %)	161 291 (15,1 %)	181 330 (17,0 %)	185 838 (17,4 %)

Graf 2. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem v ordinacích bez antidiabetické léčby



Graf 3. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem léčených antidiabetiky bez rozlišení (A10)



pacienty, u kterých nebyly na pojišťovnu vykázány výše uvedené kódy, ale jejichž diagnóza (např. E10, E11) byla vykázána jinde (v rámci jiné odbornosti nebo při hospitalizaci), a proto jsou v evidenci registru. Jejich počet je rozdílem mezi celkovým počtem diabetiků a součtem pacientů s vykázáním zmíněných kódů v ambulanci péči uvedených tří odborností.

Analýza diabetiků bez terapie antidiabetiky, která z části pokrývala i pacienty s prediabetem, ukázala v roce 2021 asi 25 % vykázaných pacientů u internistů a 17 % u praktických lékařů, kdežto u diabetologů bylo kontrolováno 26 % a mimo tyto ordinace zůstávalo téměř 32 % (Graf 2). Toto vysoké procento však zahrnuje pacienty, kteří v daném roce žádnou kontrolu zmíněnými kódy neměli. V absolutních číslech se jedná v dlouhodobém trendu asi o 80 tisíc osob.

Vývojový trend pacientů léčených antidiabetiky (farmakologická skupina A10) poskytuje vykazování péče diabetology, internisty a praktickými lékaři. Celkově se počet farmakologicky léčených pacientů s diabetem navýšil z 583 327 v roce 2010 na 813 873 v roce 2021, což je nárůst téměř o 40 %. Vývoj takto léčených pacientů měl podobný trend, jako byl zjištěn u všech diabetiků, tedy pokles relativního počtu u diabetologů z 68 % na 58 % (Graf 3), i když celkový počet se zvýšil o cca 76 tisíc. U internistů byl pokles menší z 15 % na 12 % při vzestupu o necelých 13 tisíc diabetiků. Je tedy zřejmé, že i přes celkový vzestup počtu diabetiků u diabetologů a internistů došlo k jejich relativnímu poklesu, který byl podmíněn výraznou změnou u praktických lékařů. U nich se zvýšilo procento farmakologicky léčených diabetiků z 3,4 % na 17 % s absolutním vzestupem počtu pacientů z 19,5 tisíc v roce 2010 na 138 tisíc v roce 2021. Celkové počty diabetiků v jednotlivých skupinách podle léčby srovnávající rok 2010 a 2021 jsou uvedeny v tabulce 2.

Pacienti léčení výhradně inzulinem (farmakologická skupina A10A) jsou vykazováni vesměs u diabetologů (88 %), u nichž byl sice mírný přírůstek pacientů cca o 1,6 % za uplynulých dvanáct let (Graf 4), ale v absolutním počtu došlo k poklesu asi o jeden tisíc pacientů. U internistů došlo k poklesu jak procenta pacientů léčených jen inzulinem ze 7,8 % na 6,7 %, tak i absolutního počtu o cca 1 tisíc diabetiků. Také u zby-

vajících 6 % diabetiků léčených inzulinem bez vykázaného vyšetření (byli vykázáni jinou odborností nebo při hospitalizaci) došlo k poklesu jejich počtu. U praktických lékařů bylo vykázano pouze 0,1 % pacientů léčených jen inzulinem. Celkově je však patrný pokles počtu diabetiků léčených jen inzulinem o 3,6 % (Tab. 2).

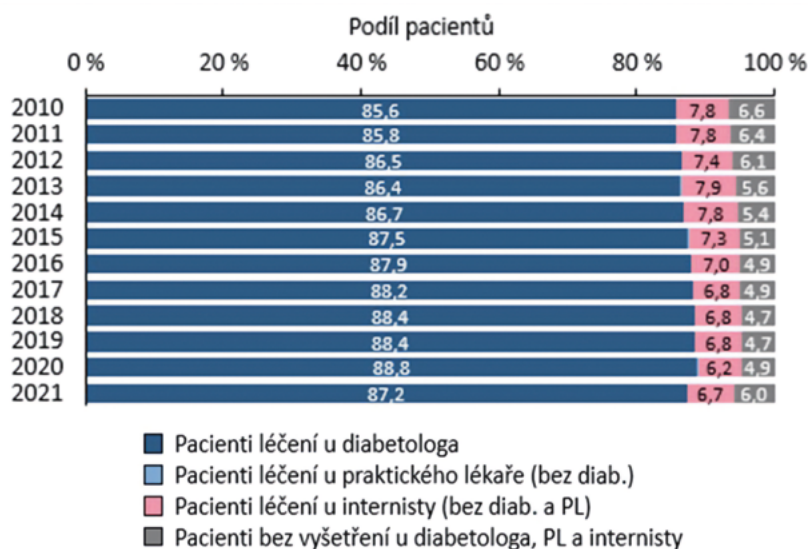
Skupina pacientů léčených kombinovaně inzulinem a neinzulinovými antidiabetiky (farmakologická skupina A10A + A10B) byla sledována především diabetology. Nárůst počtu těchto pacientů ze 70 tisíc na 115 tisíc (o 64 % v absolutním počtu) během dvanácti let vedl i k relativnímu navýšení z 90 % na 92 % pacientů léčených diabetologem. U internistů bylo vykazováno v průměru kolem 6,5–7,0 % z celkového počtu takto léčených pacientů s nárůstem o dva tisíce diabetiků v roce 2021 proti roku 2010, kdežto u praktických lékařů se zvýšilo procentové zastoupení z 0,1 % na 0,3 % (322 pacientů vykázaných v roce 2021 proti 64 pacientům v roce 2010).

Významná je skupina diabetiků léčených jen neinzulinovými antidiabetiky (farmakologická skupina A10B), která se navýšila z 418 073 diabetiků v roce 2010 na 603 331 diabetiků v roce 2021 (o 44 %) (Tab. 2). I přes absolutní navýšení o 33 tisíce pacientů léčených u diabetologů za dvanáct let (z 249 tisíc na 282 tisíc) došlo k jejich relativnímu poklesu u těchto specialistů, a to z cca 60 % na 47 % (Graf 5). U internistů bylo

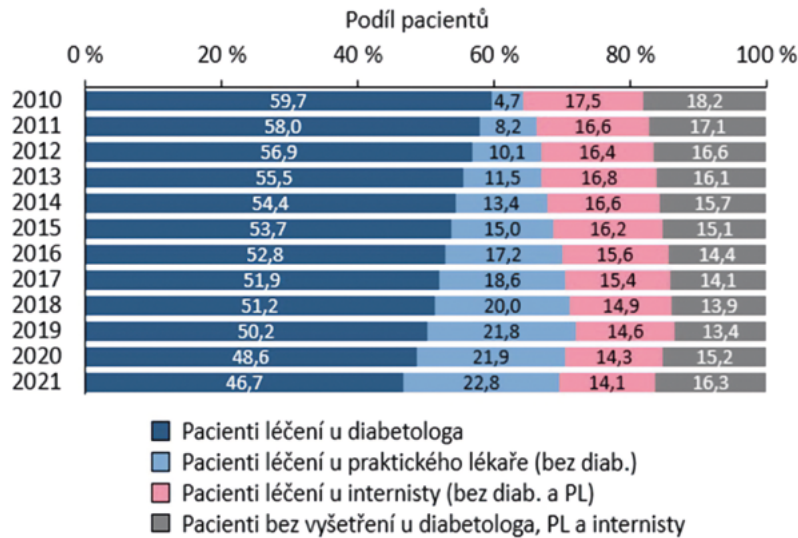
Tab. 2. Počet pacientů s diabetem v jednotlivých skupinách podle farmakologické léčby v roce 2010 a 2021

Skupina	2010	2021	Rozdíl
Celkem	862 841	1 066 389	+203 548 (+23,6 %)
Bez léčby	279 514	252 516	-26 998 (-9,7 %)
Léčba antidiabetikem (A10)	583 327	813 873	+230 546 (+39,5 %)
Léčba jen inzulinem (A10A)	87 491	84 345	-3 146 (-3,6 %)
Léčba inzulinem + dalším antidiabetikem (A10A + A10B)	77 763	126 197	+48 434 (+62,3 %)
Léčba neinzulinovým antidiabetikem (A10B)	418 073	603 331	+185 258 (+44,3 %)

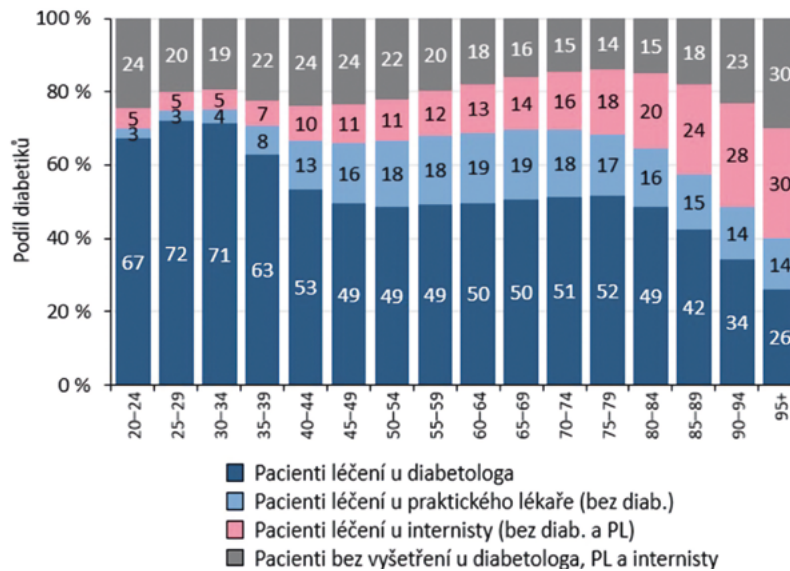
Graf 4. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem léčených jen inzulinem (A10A)



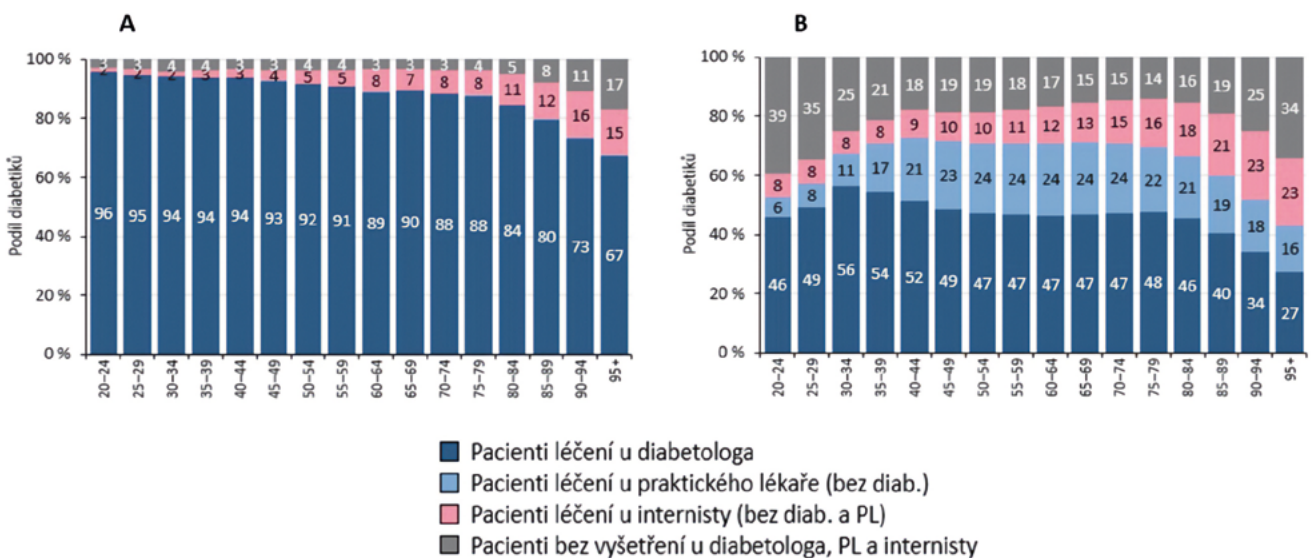
Graf 5. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem léčených neinzulinovými antidiabetiky (A10B)

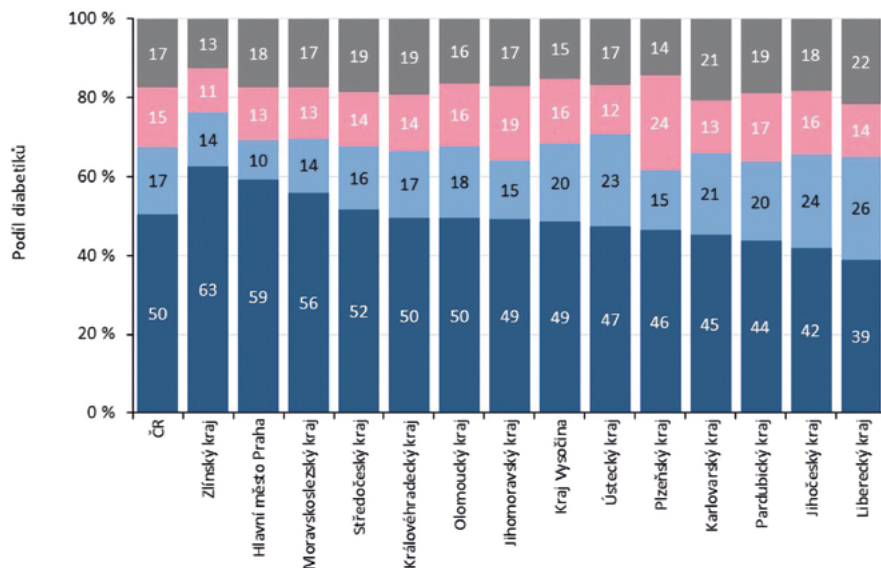


Graf 6. Procentuální zastoupení všech pacientů s diabetem podle věku vykazovaných v ordinacích v roce 2021



Graf 7. Procentuální zastoupení pacientů s diabetem podle věku léčených jen inzulinem (A) a neinzulinovými antidiabetiky (B)



Graf 8. Procentuální zastoupení všech pacientů s diabetem vykazovaných v roce 2021 v jednotlivých krajích (barevné zobrazení odborností je stejné jako u ostatních grafů)

vykázáno vyšetření pacientů v této farmakologické skupině v roce 2010 u 73 272 pacientů (relativních 17,5 %), kdežto v roce 2021 celkový počet 85 273 pacientů odpovídal relativním 14,1 %. K významnému posunu došlo u praktických lékařů. Z původních 19 514 pacientů (odpovídajícím 4,7 % z celkového počtu) v roce 2010 se zvýšil počet vykazovaných diabetiků v roce 2021 na 137 744, což odpovídá relativním 22,8 %. Právě tento výrazný nárůst počtu pacientů vykázaných praktickými lékaři vedl k poklesu relativního zastoupení u diabetologů a internistů.

Léčba pacientů s diabetem podle věku a rozložení v krajích České republiky v roce 2021

Z hlediska věkového složení jsou nejmladší ročníky dospělých diabetiků (věková kategorie od 20 let) v péči diabetologů, kdežto v dalších věkových kategoriích postupně narůstá procento diabetiků vykazovaných u internistů a praktických lékařů, což vyplývá i z typu diabetu (Graf 6). Pochopitelný rozdíl je mezi odbornostmi vykazujícími pacienty léčené inzulínem (Graf 7 A) a pacienty léčené neinzulinovými antidiabetiky (Graf 7 B), u nichž je zastoupení praktických lékařů i u pacientů mladších. Zároveň je patrný postupný pokles procenta pacientů léčených neinzulinovými antidiabetiky u diabetologů v jednotlivých věkových kategoriích počínaje 35. rokem věku.

Vyšetření vykázaná u pacientů diabetologů, internistů a praktickými lékaři v roce 2021 mají rozdílnou distribuci v jednotlivých krajích (Graf 8). Podobné rozdíly mezi kraji byly zjištěny u perorálních antidiabetik s nejvyšším zastoupením u diabetologů ve Zlínském kraji. U pacientů léčených jen inzulínem (A10A) či v kombinaci s ostatními antidiabetiky (A10A + A10B) bylo nejvyšší procentuální zastoupení u diabetologů v Praze, Středočeském, Zlínském a Moravskoslezském kraji. Na rozdílech mezi kraji se zřejmě podílí i místní dostupnost diabetologa či internisty.

Diskuze

Data získaná z Národního registru (NRHZS) za posledních dvanáct let dokumentují vývojový trend v léčbě poskytované diabetologů,

internisty a praktickými lékaři. Vedle vývoje celkového počtu diabetiků jsou k dispozici data o trendech léčby v jednotlivých farmakologických skupinách, a to ve vztahu k odbornostem lékařů. Z přehledu je patrný nárůst absolutního i relativního počtu diabetiků léčených a vykazovaných praktickými lékaři. To se týká zejména pacientů léčených neinzulinovými antidiabetiky, kterých bylo jimi vykazováno v roce 2021 téměř 23 %. Výsledky dále svědčí o určité stagnaci počtu diabetiků léčených pouze inzulínem nebo dokonce o mírném poklesu jejich počtu, a to jak u diabetologů, tak internistů. Tato změna však neznamená jejich přesun k praktickým lékařům, kde se jejich minimální počet nezměnil.

Uvedená data poskytují velmi cennou informaci o vývoji péče o diabetiky z pohledu, kým je diabetik léčen a současně jakou farmakologickou léčbou. Tato analýza založená na zdroji dat od zdravotních pojišťoven je v naší zemi originální. Informace totiž vycházejí z konkrétních vykazovaných základních kódů, které odrážejí vyšetření diabetika u příslušné odbornosti. Podobná analýza zatím v literatuře mezi publikacemi chybí, ale velmi se tomu blíží registr ve Skotsku, který je založen na elektronickém vykazování pacientů s diabetem různými specialisty i praktickými lékaři (4). Nárůst počtu diabetiků v roce 2020 proti roku 2010 byl v tomto registru 19 %, kdežto v České republice byl 20 %. Skotský registr také zpracovává farmakoterapii, ale rozlišuje pacienty podle typu diabetu. Jiná analýza byla provedena v Kanadě, kde vycházela též z elektronického vykazování diabetiků v primární péči. Zaměřila se na prevalenci diabetu v závislosti na věku, ve vztahu k pohlaví a dále na komorbidity (5).

Vzhledem ke specifitě a strukturování léčby diabetu v České republice je srovnávání s jinými zeměmi obtížné. Péče o diabetiky má totiž v každé zemi určitá specifika vycházející z historického vývoje, takže i obory starající se o pacientů s diabetem mají v různých zemích rozdílné místo. V řadě evropských i mimoevropských zemí jsou pacienti s diabetem 2. typu vesměs léčení u praktických lékařů. Středem pozornosti se stává úroveň péče, která závisí i na organizaci celého zdravotního systému. Nepřekvapí proto diskuze o integraci péče založené na spolupráci mezi

praktickými lékaři a diabetology, která byla nedávno analyzována ve Velké Británii a je považována za první informaci s potřebou dalšího směřování (6). Kanadská doporučení vycházejí z potřeby strukturované péče zahrnující multidisciplinární týmovou spolupráci se zajištěním elektronickou databází (7).

Cílem tohoto sdělení je komentář k datům získaným v rámci nového sběru dat a poskytnutých v registru NRHZS. Nejde tedy o analýzu ovlivněnou řadou změn v daném období, např. dostupností zdravotní péče v jednotlivých odbornostech, preskripčním omezením některých léků, dostupností úhrady u jednotlivých odborností aj. Řada změn se může promítat do péče o pacienty u jednotlivých odborností, což se netýká jen diabetiků.

Rostoucí počet pacientů s diabetem spolu s uplatňováním moderních způsobů léčby povede do budoucna k pokračování diferenciací péče o diabetiky mezi diabetology, internisty a praktické lékaře.

LITERATURA

1. Gomez-Lopera N, Pineda-Trujillo N, Diaz-Valencia P. A.: Correlating the global increase in type 1 diabetes incidence across age groups with national economic prosperity: A systematic review. *World J Diabetes*. 2019;10:560-580.
2. Basith Khan MA, Jawad Hashim M, Kwan King J, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* 2020;10:107-111.
3. Škrha J. Klasifikace diabetu 2022 – perspektiva moderního přístupu k diabetu. *Acta medicae* 2022;15:26-30.
4. McGurnaghan SJ, Blackburn LAK, Caparrotta TM, et al. Cohort profile: the Scottish Diabetes Research Network national diabetes cohort – a population-based cohort of people with diabetes in Scotland. *BMJ Open* 2022;12: e063046.
5. Greiver M, Williamson T, Barber D, et al. Prevalence and Epidemiology of Diabetes in Canadian Primary Care Practices: A Report from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *Canad J Diabetes* 2014;38:179-185.
6. Nagi D., Rowles S, Macklin A, et al. Integrated diabetes care: The Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) national survey report. *Brit J Diabetes*. 2021;21:272-280.
7. Clement M, Harvey B, Rabi DM, et al. Organization of Diabetes Care. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canad J Diabetes*. 2013;37:S20-S25.
8. Sorensena M, Grovenb K, Gjelsvik B, et al. The roles of healthcare professionals in diabetes care: a qualitative study in Norwegian general practice. *Scand J Primary Health Care*. 2020;38:12-23.

Je pouze otázkou, jaký bude vyvážený poměr v zastoupení diabetiků u těchto lékařů. Nelze totiž přehlížet i skutečnost, že na praktické lékaře se zvyšují nároky i z jiných oborů medicíny, takže jejich kapacita bude též limitovaná. Právě i časová limitace může znamenat překážku ovlivňující vedení diabetika k motivaci včetně působení na jeho psychiku, jak vyplynulo z norské analýzy (8). Pro další vývoj však bude mnohem důležitější úzká spolupráce mezi diabetology a praktickými lékaři než vytváření umělých hranic podle například i nově koncipované klasifikace diabetu a jeho léčby, která však ještě není v současné době obecně přijata. V rámci dalšího vývoje se jeví proto projekce této spolupráce i do přesouvání diabetiků oběma směry jako nejen důležitá, ale i výhodná. Vždy bude prioritou zachování vysokého standardu péče vycházejícího z požadavků zakotvených v inovovaných doporučených postupech.

Práce byla podpořena projektem EXCELES LX22NPO5104 CarDia.

AIDIAN

aidian.cz

Zlepšete léčbu diabetu testováním HbA1c na přístroji QuikRead go®

Snadné použití / Odběr vzorku v jednom kroku / Rychlé výsledky

Certifikace IFCC / POCT / Vhodné pro primární péči



Neurologické komplikace diabetu mellitu

Eva Vlčková

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Nejvýznamnější mikrovaskulární neurologickou komplikací diabetu mellitu je diabetická neuropatie. Tento termín zahrnuje kromě nejčastější distální senzitivní či senzitivně-motorické polyneuropatie také neuropatii autonomní a řadu fokálních forem (mononeuropatie, plexopatie). Diagnostika je založena na anamnéze a klinickém vyšetření, volba dalších diagnostických metod (elektromyografické vyšetření, testy autonomních nervových funkcí, hodnocení intraepidermální inervace apod.) záleží na typu postižených nervových vláknec.

Základním opatřením v terapii i prevenci rozvoje a progresu diabetické neuropatie je dlouhodobá optimální metabolická kompenzace diabetu a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů a pohybová aktivita. U algických forem se dále uplatňují preparáty ovlivňující neuropatickou bolest, tedy antiepileptika ze skupiny modulátorů funkce $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin) a antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin) či tricyklických antidepresiv (amitriptylin). Analgetický efekt má i kyselina thioktová (alfa-lipoová) a řada opioidů.

Diabetes mellitus je také nezávislým cerebrovaskulárním rizikovým faktorem a podílí se tedy na vzniku ischemických cévních mozkových příhod. Signifikantně zvyšuje také riziko rozvoje kognitivních poruch.

Klíčová slova: diabetes mellitus, polyneuropatie, mononeuropatie, neuropatická bolest, cerebrovaskulární onemocnění, cévní mozková příhoda, kognitivní poruchy.

Neurological complications of diabetes mellitus

The most important microvascular neurological complication of diabetes mellitus is diabetic neuropathy. In addition to the most common distal sensory or sensory-motor polyneuropathy, this term also includes autonomic neuropathy and a number of focal forms (mononeuropathy, plexopathy). Diagnosis is based on history and clinical examination; the choice of other diagnostic methods (nerve conduction studies and needle electromyography, autonomic nerve function tests, assessment of intraepidermal innervation from skin biopsy, etc.) depends on the type of nerve fibers affected.

The basic intervention in the therapy and prevention of the development and progression of diabetic neuropathy is long-term optimal control of diabetes and other cardiovascular risk factors, and physical activity. In painful forms, drugs affecting neuropathic pain are also used, i.e. antiepileptics from the group of modulators of the $\alpha 2\delta$ subunit of calcium channels (gabapentin, pregabalin) and antidepressants from the group of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine) or tricyclic antidepressants (amitriptyline). Thiocetic acid (alpha-lipoic acid) and a number of opioids also have an analgesic effect.

Diabetes mellitus is also an independent cerebrovascular risk factor and thus contributes to the development of ischaemic stroke. It also significantly increases the risk of developing cognitive impairment.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathies, mononeuropathies, neuropathic pain, cerebrovascular disorders, stroke, cognitive dysfunction.

Úvod

Nejčastější a nejméně významná mikrovaskulární neurologickou komplikací diabetu mellitu (DM) je diabetická neuropatie (DN). Vedle toho je DM také závažným nezávislým cerebrovaskulárním rizikovým faktorem a zvyšuje riziko rozvoje kognitivních poruch.

Diabetická neuropatie

Termín diabetická neuropatie zahrnuje vedle distální symetrické polyneuropatie (DSPN) také neuropatii autonomní (AN) a řadu fokálních či multifokálních forem postižení (aktuální revize klasifikace diabetické neuropatie publikovaná Americkou diabetologickou asociací v r. 2017 (1) je uvedena v tabulce 1). Diabetická neuropatie významně zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů s DM a má závažný negativní dopad na kvalitu jejich života. Spolu s cévními změnami přispívá k rozvoji diabetické nohy a zvyšuje riziko amputací.

Diabetes mellitus (zejména druhého, ale i prvního typu a dokonce i porucha glukózové tolerance) je ve vyspělých zemích naopak nejčastějším etiologickým faktorem rozvoje periferních neuropatií.

Epidemiologie

Podle údajů Mezinárodní diabetologické federace nyní trpí diabetem mellitem celosvětově kolem půl miliardy lidí (2) a v následujících letech je očekáván další nárůst (v r. 2045 až k 700 milionům). Během života se periferní neuropatie rozvine až u 50 % diabetiků (tento údaj nicméně poněkud kolísá v závislosti na použitých diagnostických postupech). Riziko rozvoje narůstá s věkem a trváním DM, výškou pacientů, špatnou kompenzací DM a výskytem dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, tedy obezity, arteriální hypertenze, hyperlipidemie, nikotinu a nadměrné konzumace alkoholu. U pacientů s DM 2. typu mohou být makro- i mikrovaskulární komplikace detekovatelné již při stanovení diagnózy, u pacientů s DM 1. typu se obvykle rozvíjejí po 5 a více letech od začátku onemocnění (2, 3).

Významná část pacientů (zejména s nebolestivými formami onemocnění) si nemusí být rozvoje neuropatie vědoma, což implikuje nutnost aktivního screeningu DN. Aktuální standardy péče vydané Americkou Diabetologickou Asociací (ADA) (4) doporučují vyšetřit přítomnost neuropatie při stanovení diagnózy DM 2. typu nebo 5 let po stanovení diagnózy DM 1. typu a následně vyšetření každoročně opakovat. Každoroční screening neuropatie doporučují i standardy České diabetologické společnosti.

Klinická manifestace a diagnostika

Diagnostika DN vychází především z anamnézy a klinického neurologického vyšetření (2, 4, 5, 6, 7) (Tab. 2). Subjektivní symptomy i změny objektivního neurologického vyšetření jsou v případě DSPN, tedy symetrických generalizovaných forem DN, dominantně lokalizovány v distálních segmentech končetin (v tzv. ponožkové či podkolenkové a případně rukavicové distribuci). U asymetrických forem jsou pak vyjádřeny v distribuci příslušného nervu/kořene/plexu. Postižení je nejčastěji převážně senzitivní a jeho projevy se liší v závislosti na převažujícím typu postižených nervových vláken (Tab. 2). U části pacientů s neuropatií

Tab. 1. Klasifikace diabetické neuropatie

<p>I. Difúzní polyneuropatie <i>Distální symetrická polyneuropatie (DSPN)</i> Neuropatie silných vláken Neuropatie tenkých vláken Smíšená neuropatie postihující silná i tenká nervová vlákna (nejčastější) <i>Autonomní neuropatie (AN)</i> Kardiovaskulární autonomní neuropatie Redukce variability srdeční frekvence Klidová tachykardie Ortostatická hypotenze Náhlá smrt (maligní arytmie) Gastrointestinální autonomní neuropatie Diabetická gastroparéza (gastropatie) Diabetická enteropatie (průjem) Hypomotilita tlustého střeva (zácpa) Urogenitální dysfunkce Diabetická cystopatie (neurogení močový měchýř) Erektální dysfunkce Sexuální dysfunkce u žen Sudomotorická dysfunkce Hypo/anhidróza v distálních oblastech končetin Patologické pocení při jídle Asymptomatická hypoglykemie Abnormita zornicových funkcí <i>Akutní senzitivní neuropatie</i> Akutní neuropatie indukovaná léčbou Diabetická neuropatická kachexie (akutní bolestivá polyneuropatie)</p>
<p>II. Fokální neuropatie (mononeuropatie) <i>Izolované kranální neuropatie</i> (n. III, IV, VI, VII...) <i>Izolované léze periferních nervů</i> (n. medianus, ulnaris, femoralis, peroneus...) <i>Úžinové syndromy</i> Vícečetné mononeuropatie (mononeuropatie multiplex)</p>
<p>III. Multifokální neuropatie <i>Diabetická plexopatie</i> (lumbosakrální či brachiální) <i>Diabetická radikulopatie</i> (zejména hrudní)</p>
<p><i>Modifikováno podle (1, 3)</i></p>

silných vláken mohou být vedle senzitivních projevů současně přítomny příznaky motorické (paréza, tedy svalová slabost), a to obvykle v identické distribuci jako senzitivní potíže (tedy u pacientů s DSPN distálně s predilekcí v peroneální distribuci). U neuropatie tenkých vláken se naopak senzitivní symptomy mohou kombinovat se známkami autonomní dysfunkce. Její klinické projevy záleží na dominantně postiženém systému (kardiovaskulární, gastrointestinální apod., viz Tab. 1). V případě AN je porucha vegetativních funkcí jedinou klinickou manifestací.

V případě výskytu tzv. pozitivních senzitivních symptomů (tj. zejména neuropatické bolesti, ev. parestezií) by anamnestické vyšetření pacienta mělo zahrnovat i dotaz na intenzitu těchto potíží, optimálně kvantifikovanou pomocí Vizuální analogové škály (VAS – Visual Analogue Scale) či Numerické škály bolesti (NRS – Numeric Rating Scale). Tento údaj slouží k monitoraci efektu terapie a redukce hodnot NRS/VAS po nasazení léčby antineuralgickými preparáty (Tab. 3, 4) je podmínkou jejich dalšího podávání (Tab. 4).

V návaznosti na klinické a anamnestické vyšetření je pro potvrzení diagnózy DN postižení periferních nervů nutné objektivizovat (Tab. 2) (2, 4, 5, 6, 7). Při postižení silných nervových vláken je optimální metodou elektromyografické vyšetření (EMG). U pacientů s dominujícím či výhradním postižením tenkých nervových vláken však EMG neprokáže odpovídající abnormality a je nutné využít např. morfologické metody umožňující hodnocení hustoty tenkých nervových vláken intraepidermálně ve vzorku kožní biopsie či v oblasti rohovky pomocí korneální

Tab. 2. Diferenciální diagnostika polyneuropatie silných a tenkých vláken

	Neuropatie silných vláken	Neuropatie tenkých vláken
Typy postižených vláken	Silná myelinizovaná (A-alfa, A-beta)	Tenká, málo myelinizovaná a nemyelinizovaná (A-delta, C)
Subjektivní symptomy	Necitlivost Brnění Poruchy stability při chůzi Ev. slabost (při lézi motorických vláken)	Neuropatická bolest (pálivá či bodavá nebo charakteru elektrických šoků), alodynie Ev. autonomní poruchy (při postižení autonomních vláken: blíže viz tabulka 1)
Objektivní klinické vyšetření	Poruchy vibračního čítí Poruchy propiocepce Poruchy taktilního čítí (10g filamentum) Hyporeflexie až areflexie Ev. motorický deficit	Poruchy algického a termického čítí Ev. změny autonomních funkcí
Diagnostické metody využitelné k objektivizaci postižení	Elektromyografie, resp. kondukční studie periferních nervů	Kvantitativní testování senzitivity Hustota nervových vláken z kožní biopsie Korneální mikroskopie rohovky Pain-related evokované potenciály Autonomní testy

U pacientů se smíšenou polyneuropatií postihující oba typy nervových vláken (mixed-fibre neuropathy) se subjektivní i objektivní symptomy obou typů postižení kombinují; modifikováno podle (1)

konfokální mikroskopie. Další možností je hodnocení funkce termické či algické percepce prostřednictvím metod kvantitativního testování senzitivity a/nebo elektrofyziologické vyšetření tzv. pain-related evokovaných potenciálů. Při podezření na autonomní neuropatii je pak k dispozici spektrum testů autonomních nervových funkcí (hodnocení variability srdeční frekvence, potivosti apod.). Každá z diagnostických metod tedy umožní ozřejmit postižení konkrétního typu nervových vláken a volba použité metody vychází z toho, jaký dominující typ postižených nervových vláken očekáváme z klinického a anamnestického vyšetření pacienta (Tab. 2).

S problematikou DN úzce souvisí také syndrom diabetické nohy definovaný jako postižení tkání nohy distálně od kotníku u pacientů s DM, které je způsobeno diabetem a jeho komplikacemi, tj. diabetickou neuropatií a různým stupněm ischemie (8). Typicky se projevuje jako ulcerace či gangréna, případně jako osteomyelitida kostí nohy nebo neuropatická Charcotova osteoarthropatie s deformitami nohou.

Prevence a terapie

Důležitým opatřením v prevenci a léčbě pozdních komplikací vč. DN je u pacientů s DM 1. typu včasná diagnostika a především adekvátní léčba diabetu mellitu, zaměřená na dosažení optimálních a dlouhodobě stabilních hladin glykemie (5, 7, 9). U pacientů s DM 2. typu je však dle provedených metaanalýz klinických studií tento efekt překvapivě malý či dokonce sporný (5, 9–11). Klíčovým opatřením v prevenci či zpomalení rychlosti progresu DN, které může vést dokonce i k parciální regresii subjektivních i objektivních projevů DN, je pohybová aktivita. Přínos může mít také redukce hmotnosti a léčba dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (hyperlipidemie, ev. arteriální hypertenze, omezení kouření a požívání alkoholu) (5, 9, 12, 13).

Vedle lifestyleových opatření bylo se záměrem nalezení kauzální terapie testováno mnoho preparátů zaměřených na ovlivnění patogene- tických mechanismů rozvoje diabetické neuropatie. Nejslibnější se v rámci provedených studií jeví kyselina alfa-lipoová (thioktová), která zasahuje do řady patogenetických mechanismů uplatňujících se v rozvoji diabetické periferní neuropatie. Metaanalýzy provedených studií nicméně prokazují, že její podání má spíše symptomatický efekt: zejména parenterální

Tab. 3. Přehled doporučovaných léků v indikaci léčby periferní neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie podle publikovaných doporučení

Léky 1. volby	Antiepileptika ■ Modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalc. kanálů (gabapentin, pregabalin) Antidepressiva: ■ Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (duloxetin, ev. venlafaxin) ■ Tricyklická antidepressiva (amitriptylin)
Léky 2.–3. volby	Opioidy (samostatně nebo v kombinaci s léky 1 volby): ■ Slabé (tramadol, případně v kombinaci s paracetamolem) ¹ ■ Silné (tapentadol, oxykodon, ev. morfin, fentanyl) ¹
Další terapeutické možnosti	Botulotoxin A Další antiepileptika (valproát, topiramát) ³ Kyselina thioktová ²

Modifikováno dle (1, 6, 13–15)

¹Opioidy lze výjimečně použít i jako léky první volby, a to u akutní neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, silné epizodické neuropatické bolesti (vizuální analogová škála nad 6) nebo během titrace dávkování léků 1. volby.

²Pouze dle českého standardu pro léčbu neuropatické bolesti

(intravenózně podávané) formy léku redukuje výskyt bolesti a dalších senzitivních symptomů, ale změny objektivních parametrů (klinických i elektromyografických) jsou nepřesvědčivé (1, 7, 9). Ojedinelé studie prokazují u pacientů s DM 1. typu efekt polynenasycených mastných kyselin dokonce i na objektivní parametry odrážející periferně neurogenní postižení (konkrétně na délku nervových vláken sítnice), tyto výsledky ale bude ještě nutné potvrdit na větších souborech pacientů (14).

Na experimentálních animálních modelech prokázala schopnost ovlivnit rozvoj či progresi diabetické neuropatie řada dalších látek, zasahujících na úrovni různých patogenetických mechanismů DN. Jedná se o růstové faktory nervové či vaskulární endoteliální, inhibitory aldozoreduktázy (např. zenarestat, sorbinil), myoinositol, gangliosidy, antioxidanty, např. taurin, vitaminy skupiny C a E. Tyto preparáty však prozatím neprokázaly signifikantní efekt v klinických studiích u lidských pacientů a/nebo byla během testování zjištěna jejich neakceptovatelná toxicita a v klinické praxi nejsou využívány.

Vedle kauzální terapie se v léčbě DN významně uplatňuje terapie symptomatická, tedy zejména léčba neuropatické bolesti a dalších

Tab. 4. Dávkování a omezení preskripce léčiv nejčastěji užívaných v terapii neuropatické bolesti a možnosti jejich kombinací

	Iniciální dávka	Titrace	Maximální dávka	Hodnocení účinnosti ¹	Možné kombinace	Omezení preskripce
Gabapentin	100–300 mg na noc	Zvyšovat každé 1–3 dny o 100–300 mg, postupně užívat 3x denně	3 600 mg (rozdělit na 3 dávky), snížit u renálních onemocnění	Za 6–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení nejvyšší dávky	+ SNRI/TCA U opioidů riziko útlumu!	2
Pregabalin	150 mg (rozdělit na 2–3 dávky)	Lze zvyšovat o 150 mg à 3–7 dní dle tolerance	600 mg (rozdělit na 3, ev. 2 dávky)	Za 4–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení max. dávky	+ SNRI/TCA U opioidů riziko útlumu a zácpy!	2
Duloxetin³	30–60 mg (případně rozdělit do 2 dávek)	Po týdnů lze zvýšit o 30–60 mg	120 mg (rozdělit do 2 dávek)	Za 8 týdnů + následně à 3 měsíce	+ pregabalin/gabapentin Spíše NE opioidy	NEU PSYCH ALG DIAB
Venlafaxin	75 mg v 1 dávce	Zvýšit o 75 mg/ týden	225 mg	Za 4–6 týdnů	+ pregabalin/gabapentin Spíše NE opioidy	NEU PSYCH
Amitriptylin	25 mg/noc	Zvyšovat o 25 mg za 3–7 dní (dle tolerance)	150 mg (rozdělit do 2 dávek, více na noc)	Za 6–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení nejvyšší tolerované dávky	+ pregabalin/gabapentin NE opioidy/ tramadol!	—
Tramadol	200 mg (50 mg à 6 hod.)	Zvyšovat o 50–100 mg/den à 3–7 dní	400 mg (100 mg à 6 hod.)	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE SNRI/TCA	—
Oxykodon	20 mg (rozdělit na 2 dávky)	Zvýšit max. o 25–50 % aktuální dávky/ den	Není strop, najít netlumivou a dostatečně účinnou dávku (2x /den)	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE TCA/SNRI	—
Tapentadol	50 mg 4–6x/den, retardovaný 50 mg 2x/den	Zvýšit max. o 25–50 % aktuální dávky/ den	600 mg/den, u retardovaných forem 500 mg/den	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE TCA/SNRI	—

Modifikováno dle (1, 6, 14);

¹Účinnost je hodnocena jako $\geq 30\%$ redukce intenzity NB oproti stavu před zahájením terapie. Nedosahuje-li efekt uvedené úrovně, není doporučeno pokračovat v léčbě.

²V indikaci léčby NB není preskripce u většiny preparátů omezena na konkrétní odbornost (omezena však může být preskripce v jiných indikacích a před nasazením konkrétního preparátu je vhodné toto ověřit na stránkách SUKL, protože se omezení preskripce u různých preparátů se stejnou účinnou látkou může lišit).

³V českých podmínkách je preskripce duloxetinu vyhrazena pouze pro léčbu diabetické neuropatické bolesti u pacientů, kteří neměli dostatečnou terapeutickou odpověď (nedošlo ke zmírnění bolesti alespoň o 50 % dle VAS) nebo netolerovali léky první volby (amitriptylin, karbamazepin). Duloxetin je však dle provedených studií jednoznačně účinný i v léčbě ostatních typů NB.

Použité zkratky: NEU – neurologie (vč. dětské neurologie), PSYCH – psychiatrie (vč. dětské psychiatrie), ALG – algeziologie, paliativní medicína, DIAB – diabetologie, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (tedy duloxetin/venlafaxin), TCA – tricyklická antidepressiva

senzitivních symptomů (1, 9, 15–17) (Tab. 3, 4) a také opatření využívaná ke zmírnění symptomů AN. Pro terapii neuropatické bolesti vč. bolesti u DN je k dispozici řada doporučení různých odborných společností (13, 15, 17), mezi nimiž však existuje velmi široká shoda zejména na preparátech první volby. K těm patří některé specifické typy antiepileptik a antidepressiv. Ze skupiny antiepileptik jsou mezi léky první volby řazeny pouze modulatory a2δ podjednotky vápníkových iontových kanálů (gabapentin, pregabalin). Oba léky jsou poměrně účinné a mají dobrý bezpečnostní profil, takže je možné je bez obav využít i u starších pacientů. Z antidepressiv lze pak v první volbě využít pro léčbu neuropatické bolesti preparáty inhibující zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin) nebo tricyklická antidepressiva (amitriptylin). Využití posledních ze jmenovaných skupin je však zejména u starších pacientů limitováno řadou kontraindikací a poměrně častými a významnými nežádoucími účinky (negativní vliv na kognitivní funkce, celkový útlum, ortostatická hypotenze, srdeční arytmie, sucho v ústech, retence moči, zácpa apod.). Doporučené dávkování jednotlivých preparátů a jejich preskripční omezení je sumarizováno v tabulce 4.

Při nedostatečné účinnosti některého z preparátů první volby nebo jeho špatné toleranci je doporučeno nejdříve postupně vyzkoušet několik dalších preparátů první volby. Až následně lze případně přistoupit k podání opioidů, a to iniciálně většinou slabších (tramadol), a až následně ev. silnějších (tapentadol či oxycodon). Tyto preparáty jsou v ovlivnění neuropatické bolesti jednoznačně účinné, jejich využití však limituje řada nežádoucích účinků, horší tolerance zejména v seniorní populaci a také jejich závislostní potenciál. Zejména v souvislosti s posledním jmenovaným rizikem jsou proto ve všech publikovaných doporučeních opioidní analgetika řazena mezi léky třetí, případně druhé volby (1, 9, 15–17). Mezi léky další volby pak patří některá další antiepileptika (topiramát, valproát), aplikace botulotoxinu A a kyselina alfa-lipoová (viz výše) (Tab. 3).

Vedle medikamentózní terapie mohou dysestezie plosek zmírnit i speciální profylaktické vložky do obuvi. Významnou roli v léčbě DN hraje také fyzioterapie, která může částečně ovlivnit i často se vyskytující pocit nestability při chůzi. Zejména při výskytu paretického postižení končetin je indikována také balneoterapie.

V léčbě autonomní neuropatie jsou také efektivní lifestyleová opatření, zejména prevence dekonidice, a terapie diabetu a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (1). Jinak je její management pouze symptomatický a probíhá v rámci mezioborové spolupráce diabetologů a neurologů s dalšími specialisty (urology, sexuology, kardiology, gastroenterology atd.). Příznaky gastrointestinální autonomní neuropatie lze vedle režimových opatření (dieta) ovlivnit také prokinetiky, laxativy či naopak antiarrhoiky, spíše výjimečné je užití nemedikamentózních postupů, např. elektrického pingu či nazogastrické sondy. V terapii erektilní dysfunkce jsou v současnosti lékem první volby inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) nebo transuretrální aplikaci prostaglandinů. Významný benefit mohou přinést i mechanické pomůcky a postupy (vakuové pumpy, penilní protézy) (1). Obtíže související s kardiovaskulární autonomní neuropatií lze ovlivnit zejména nemedikamentózními postupy (dostatek tekutin, postupné vstávání z lehu či sedu, používání kompresivních punčoch, vstávání s překřížením dolních končetin či s využitím břišního lisu apod.). Farmakologicky lze využít malé dávky fludrocortisonu či midodrin (1). Lokální aplikace botulotoxinu A má velmi dobrý účinek na hyperhidrózu, zejména v palmární oblasti.

Terapie syndromu diabetické nohy zahrnuje především odlehčení ulcerací (ortézy, berle, dlahy apod.), léčbu ischemie pomocí revascularizace a medikamentózní terapie, zlepšení metabolického stavu pacienta, léčbu infekce (antibiotika) a lokální terapii (čištění rány pomocí debridementu, léčbu edému, vlhké lokální prostředí, ev. růstové faktory, podtlak a další). Důležitým prvkem péče je také prevence reulcerací prostřednictvím protetické péče (vhodná obuv), edukace zdravotníků i pacientů, jejich dispenzarizace, případně korekční chirurgie (8).

Další neurologické komplikace DM

Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem ischemických cévních mozkových příhod. Pravděpodobnost jejich výskytu zvyšuje asi 2,5-3,5násobně. Toto riziko dále narůstá při koincidenci s dalšími

kardiovaskulárními rizikovými faktory a podle některých studií může být až 6násobně. Pacienti s DM, kteří prodělávají ischemický ictus, mají navíc signifikantně vyšší pravděpodobnost rozvoje závažné neurologické disability a prokazatelně nižší účinnost trombolytické terapie. DM tedy významně zvyšuje riziko invalidizace pacientů s ischemickými icty (18).

Provedené klinické studie přesvědčivě prokázaly také významný negativní vliv DM na kognitivní funkce (19). Recentní metaanalýza 144 studií prokázala, že pacienti s DM mají 1,25–1,91násobně vyšší riziko rozvoje kognitivních poruch a demence (20). Na negativním vlivu DM na kognitivní funkce se podílí jednak hypoperfuzie mozkové tkáně v rámci cerebrovaskulárních změn a dále změny glukózových transportních mechanismů u pacientů DM, které způsobují abnormality vychytávání a metabolismu glukózy. Roli mohou hrát také opakované epizody farmakoterapeuticky navozené hypoglykemie a výskyt oblastí lokálního hypo- a hypermetabolismu v důsledku inzulínové rezistence. Kognitivní změny pak mohou mít negativní vliv na kompenzaci diabetu prostřednictvím změn užívání terapie, která je závislá na spolupráci pacienta a může se potenciálně zhoršit v případě kognitivního deficitu.

Závěr

Nejzávažnější neurologickou komplikací DM je diabetická neuropatie, zahrnující generalizované i fokální formy. Klíčovým opatřením v prevenci rozvoje DN a její terapii jsou lifestyleová opatření, zejména pohyb a redukce hmotnosti, a také ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů. Zejména u DM 1. typu je jasná závislost na kompenzaci DM. V terapii DN se významně uplatňuje i léčba neuropatické bolesti a autonomních dysfunkcí. DM je také nezávislým rizikovým faktorem ischemických ictů a má negativní vliv na kognitivní funkce.

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1186/2022 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorky je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177.

LITERATURA

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(1):136-54. doi:10.2337/dc16-2042
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Yavuz DG. Classification, risk factors, and clinical presentation diabetic neuropathy. In: Tavakoli M (ed). *Diabetic neuropathy* (1st ed.). Elsevier: Amsterdam (NL) 2022: 1-9. ISBN 9780128206706. doi: 10.1016/B978-0-12-820669-0.00024-4.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care* 2023;46(Suppl 1):S203-S215. doi:10.2337/dc23-S012
5. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, et al. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 2020;63(5):891-897. doi:10.1007/s00125-020-05085-9
6. Tavakoli M, Gogas Yavuz D, et al. Diabetic Neuropathy: Current Status and Future Prospects. *Journal of diabetes research* 2017;2017:5825971. doi:10.1155/2017/5825971
7. Bondar A, Popa AR, Papanas N, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(1):690. doi: 10.3892/etm.2021.10122.
8. Jirkovská A (ed.), et al. *Syndrom diabetické nohy - prevence, diagnostika a terapie*. Geum: Praha 2022. ISBN 978-80-87969-61-8
9. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5(1):1-21. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
11. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
12. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29(6):1294-9.
13. Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Phys Ther* 2017;97(1):31-43. doi: 10.2522/ptj.20160124.
14. Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. *Neurology* 2017;88(24):2294-2301. doi:10.1212/WNL.0000000000004033
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
16. Vlčková E. Současné možnosti léčby neuropatické bolesti. *ProfiMedicína* 2022;15:4-8.
17. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93-101.

18. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, et al. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(4):2397. doi: 10.3390/ijms23042397

19. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, et al. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92-109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.92.

20. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944

ON-LINE KURZ

On-line kurz Kardiologie

PŘEDNÁŠKY

- **Co je u nových tabulek SCORE opravdu důležité? Modelové situace v ordinaci a jak je řešit** – MUDr. Jaromír Ožana, MUDr. Michal Mačák
- **Speciality v léčbě hypertenze** – doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
- **Aktuality a praktické tipy v léčbě dyslipidemie** – MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.
- **Co (ne)budeme potřebovat od biochemické laboratoře pro stanovení kardiovaskulárního rizika?** – prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
září 2023
až srpen 2024
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

SERVIER
moved by you



Lze měřením arteriální tuhosti detekovat pacienty s hypertenzí se zvýšeným rizikem demence?

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika FN a LF v Plzni

Poslední data ukazují, že stojíme na prahu pandemie demence. Významným rizikovým faktorem tohoto dosud neléčitelného ireverzibilního onemocnění je hypertenze. Pozornost vědců se nyní upírá na záchyt jedinců se zvýšeným rizikem zhoršení kognitivních funkcí nebo s časným stadiem kognitivního deficitu. Kromě testů kognitivních funkcí a zobrazovacích vyšetření dosud nemáme k dispozici vhodné biomarkery k identifikaci těchto osob. Potenciálně využitelnými biomarkery by mohly být hemodynamické parametry. Prof. Cunha prezentoval na kongresu ESH 2022 dosavadní poznatky, které ukazují, že pokles kognitivních funkcí by mohl souviset s variabilitou krevního tlaku mezi návštěvami u lékaře, tloušťkou intima-media karotických tepen a tuhostí aorty měřené pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV). V současné době probíhá studie CEREBRO, která hodnotí prevalenci kognitivní dysfunkce u pacientů s hypertenzí a hledá časně cévní biomarkery, které korelují s poklesem kognitivních funkcí. Časný záchyt kognitivního zhoršení by vedle včasné a těsné kompenzace hypertenze mohl být cestou, jak v budoucnu snížit prevalenci pokročilých stadií demence.

Klíčová slova: demence, kognitivní deficit, hypertenze, tuhost arterií, rychlost šíření pulzní vlny, cerebrální onemocnění malých cév, studie CEREBRO.

Can measurements of arterial stiffness detect patients with hypertension at increased dementia risk?

Recent data suggest that we are on the verge of a dementia pandemic. Hypertension is a significant risk factor for this so far untreatable irreversible condition. The attention of researchers is now focused on identifying individuals at increased risk of cognitive decline or with early-stage cognitive deficit. Apart from cognitive function tests and imaging studies, no suitable biomarkers to identify these individuals have been available as yet. Haemodynamic parameters could be potentially useful biomarkers. At the ESH 2022 Congress, Professor Cunha presented the current knowledge suggesting that cognitive decline could be related to visit-to-visit blood pressure variability, carotid artery intima media thickness, and aortic stiffness as measured by pulse wave velocity (PWV). Currently, the CEREBRO study is being conducted to evaluate the prevalence of cognitive dysfunction in patients with hypertension and to search for early vascular biomarkers that correlate with cognitive decline. In addition to early and tight control of blood pressure, early detection of cognitive impairment could be a way to reduce the prevalence of advanced stages of dementia in the future.

Key words: dementia, cognitive deficit, hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, cerebral small vessel disease, CEREBRO study.

Úvod

Hypertenze patří mezi významné rizikové faktory rozvoje demence. Protože v současné době je demence ireverzibilní a možnosti léčby

jsou velmi omezené, zejm. v pokročilejších stadiích, vyvstává potřeba identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem poklesu kognitivních funkcí a rozvoje demence. U nich je nutné kromě těsné kompenzace všech kar-

diovaskulárních rizikových faktorů včasné odeslání ke specializovanému vyšetření a případné další péči. Pro záchyt těchto rizikových pacientů s hypertenzí dosud kromě testování kognitivních funkcí nemáme jednoduchý nástroj použitelný v každodenní praxi. Vzhledem k tomu, že pokles kognitivních funkcí souvisí s postižením mozkových cév a jeho následky, jsou jedním z možných biomarkerů, které by mohly ukazovat na riziko budoucího rozvoje demence, hemodynamické parametry. Odpovědí na otázku, jak korelují jednoduché hemodynamické parametry s výskytem lézí bílé hmoty (WML), kognitivní výkonností a demencí, se zabýval ve své přednášce na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) 2022 prof. Cunha (Portugalsko) (1).

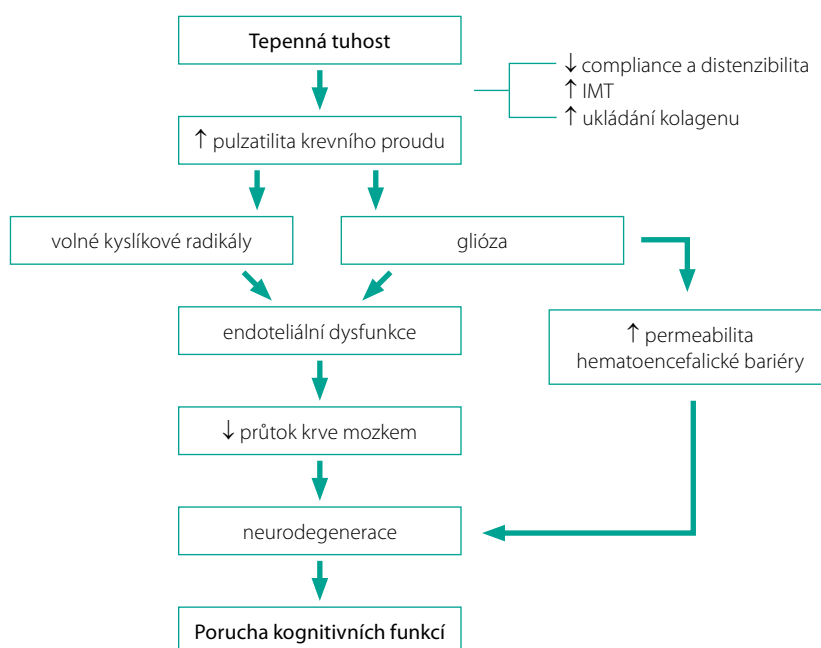
Souvislost hemodynamických parametrů s cerebrovaskulárním poškozením a zhoršením kognitivních funkcí

Jedním z parametrů, u něhož byla doložena souvislost s poklesem kognitivních funkcí a vznikem demence, je variabilita krevního tlaku mezi kontrolami u lékaře (2). Bylo dokonce zjištěno, že zvýšená variabilita krevního tlaku může být předzvěstí budoucího poklesu kognitivních funkcí a demence (3).

Dalším využitelným parametrem v tomto ohledu by mohla být tuhost arterií. Obrázek 1 ilustruje, jakým mechanismem může být tepenná tuhost asociována s kognitivní dysfunkcí (4). U zvířecích modelů vede nižší poddajnost karotických tepen, zvýšená tloušťka intimy-medie a depozice kolagenu ke zvýšení pulzatility krevního proudu v mozkových tepnách. To má za následek zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů s konsekventním zmnožením gliových buněk. Vyšší oxidační stres je spojen též s endoteliální dysfunkcí a na mozkové úrovni může vést k poruchám hematoencefalické bariéry a zhoršení průtoku krve mozkem. To zhoršuje dodávku nutrientů a odklizení škodlivých toxických produktů a ve svém důsledku vede k degenerativním změnám a zhoršování kognitivních funkcí.

Studie u lidí tuto hypotézu podporují. Bylo zjištěno, že zvýšená tuhost karotických tepen souvisí s incidencí cévních mozkových příhod (CMP) (5). Bylo ale také zjištěno, že u dospělých osob středního věku bez prodělané CMP je větší tloušťka intima-media karotických tepen (průměr 0,92 vs. 0,68 mm) spojena s horším výsledkem testů kognitivních funkcí, a to v různých doménách, jako je rychlost zpracování ($p < 0,001$) nebo exekutivní funkce ($p < 0,01$) (6). Je také známo, že rychlost pulzní vlny (PWV) v aortě zpřesňuje predikci kardiovaskulárních příhod, což doložila i metaanalýza prospektivních observačních dat od 17 635 osob. Jedinci s rychlejší PWV měli častěji CMP, srdeční příhody, vyšší kardiovaskulární i celkovou mortalitu (7). Vyšší PWV je také spojena s větší prevalencí subkortikálních infarktů. Jejich prevalenci zvyšuje i vyšší centrální pulzní tlak (PP) a vyšší index pulzatility (PI). Ve studii se 668 jedinci průměrného věku 75 let bylo u pacientů s vyššími hodnotami PWV, PP a PI pozorováno kromě strukturálních změn mozku také významné zhoršení paměti a exekutivních funkcí (8). Souvislost mezi tuhostí aorty a poklesem kognitivních funkcí u 1 093 dospělých mladého a středního věku hodnotila také Framinghamská kohortová studie 3. generace. Její výsledky ukázaly, že větší tuhost aorty je spojena s větším objemem mozkových komor u osob ve věku 30–45 let a s hyperdenzitami bílé hmoty na MR (jako markery subklinického poškození mozku) a horším skóre kognitivních testů v doméně rychlosti zpracování a exekutivních funkcí u osob ve věku 45–65 let (9). Prospektivní 10leté hodnocení 1 101 osob ukázalo, že vyšší tuhost aorty je nezávislým prediktorem rozvoje demence, Alzheimerovy choroby i mírného kognitivního zhoršení (MCI) (10). Další práce ukázala, že vyšší tuhost aorty je u starších dospělých spojena s nižším průtokem krve mozkem a nižší cerebrovaskulární reaktivitou (11). Vyšší tuhost arterií byla spojena se známkami postižení drobných mozkových cév také ve sdružené analýze 20 průřezových studií (12). U 591 jinak zdravých pacientů s hypertenzí průměrného věku 49 let souvisela vysoká PWV s významně nižším skóre v doméně exekutivních funkcí. Autoři této práce uvádějí, že zvýšená tuhost arterií

Obr. 1. Možný mechanismus, jak tepenná tuhost ovlivňuje kognitivní funkce



je lepším prediktorem poklesu kognitivních funkcí ve všech doménách než krevní tlak a mohla by být cílem intervencí v prevenci kognitivního zhoršení (13). Systematický přehled a metaanalýza 29 průřezových a 9 longitudinálních studií ukázaly významné zhoršení celkového skóre kognitivních testů, skóre v doméně paměti a v doméně exekutivních funkcí u osob s vyšší arteriální tuhostí měřené dle PWV. Tato závislost byla nezávislá na demografických a klinických charakteristikách. I tyto výsledky podporují hypotézu, že měření PWV může být účinným nástrojem pro identifikaci jedinců s vysokým rizikem poklesu kognitivních funkcí nebo v časném stadiu kognitivního zhoršení, u nichž je vhodné použít intervence na zpomalení progresu demence (14).

Studie CEREBRO

V současné době probíhá studie CEREBRO, která hodnotí souvislost mezi hemodynamickými parametry a rizikem demence. Jde o longitudinální neintervenci multicentrickou studii, jejímž cílem je odhadnout prevalenci kognitivní dysfunkce a demence u pacientů s esenciální hypertenzí odeslaných do specializovaných center pro léčbu hypertenze, zjistit které cévní biomarkery (PWV, centrální krevní tlak, augmentační index, amplifikace centrálního krevního tlaku, centrální pulzní tlak, amplifikace centrálního pulzního tlaku a periferní tlak krve) lépe a časněji korelují s rozvojem kognitivního zhoršení, objasnit, zda časně změny velkých tepen souvisejí s časnou kognitivní dysfunkcí,

a posoudit roli longitudinálního měření PWV a mozkové hemodynamiky a jejich vliv na pokles kognitivních funkcí u pacientů s hypertenzí. Vedle hemodynamických parametrů budou pacienti podstupovat neurokognitivní vyšetření, vyšetření přítomnosti deprese a zobrazení mozku MR. Studie zahrnuje několik podstudií, které jsou zaměřeny na vliv střevní mikrobioty na funkce arterií a kognitivní funkce či na epigenetickou regulaci zánětlivých drah v chronobiologii cév a neurokognice. K účasti ve studii se přihlásily Portugalsko, Španělsko, Argentina, Polsko, Řecko, Brazílie a Mexiko. Zařazování pacientů, které začalo v dubnu 2019 a bylo pozdrženo pandemií covidu-19, bylo zatím zahájeno ve 3 zemích (1).

Závěr

V rozvoji kognitivního zhoršení, demence a CMP hraje významnou roli cerebrální onemocnění malých cév (cSVD). cSVD je výsledkem vzájemné interakce mezi mikro- a makrocirkulací. K záchytu zvýšeného rizika cerebrovaskulárního onemocnění a kognitivního zhoršení lze využít některé markery struktury a funkce arterií. Měření mechanických vlastností cévní stěny totiž může zlepšit identifikaci osob ve zvýšeném riziku rozvoje kognitivní dysfunkce a demence, u kterých kromě dosažení cílových hodnot TK je potřebný i screening kognitivních funkcí a časně odeslání na neurologii v případě záchytu kognitivní dysfunkce. Udržení normálních hodnot krevního tlaku po celý život je významnou součástí prevence ireverzibilních změn vedoucích k demenci (15).

LITERATURA

- Cunha PG. The CEREBRO study (CEntRAL hEmodynamics, Blood pRessure and cogniti- On). Prezentováno na kongresu EHS, Atény, Cited 17. 6. 2022
- Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. S.AGES investigators. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia: The S.AGES Cohort. *Hypertension*. 2020 Oct;76(4):1280-1288.
- Guimarães Cunha P, Stolarz-Skrzypek K, Persu A. Increased Blood Pressure Variability May Herald Cognitive Decline and Dementia. *Hypertension*. 2020 Oct;76(4):1076-1078.
- Lulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):527-548.
- van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 10;66(19):2116-2125.
- Zeki AI Hazzouri A, Vittinghoff E, Sidney S, et al. Intima-Media Thickness and Cognitive Function in Stroke-Free Middle-Aged Adults: Findings From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2190-2196.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb; 63(7): 636-646.
- Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3398-3407.
- Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, et al. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016 Mar. 67(3): 513-519.
- Pase MP, Beiser A, Himali JJ, et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2256-2261.
- Jefferson AL, Cambrono FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*. 2018 Oct 30;138(18):1951-1962.
- van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Jun;53:121-130.
- Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016 Jan;67(1):171-175.
- Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5):e014621.
- Wohlfahrt P. Porucha kognitivních funkcí a hrozba pandemie demence aneb cesta hypertoniků k nesoběstačnosti, *Vnitř Lék*. 2022;68(8):532-536

Sborník abstrakt:

XXX. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

8.–11. 11. 2023

Vychází jako **elektronické supplementum** D časopisu *Vnitřní lékařství* s číslem 7.

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Co je nového v endokrinologii?

Michal Kršek

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Článek informuje o vybraných novinkách v klinické endokrinologii. Část věnovaná endokrinologii shrnuje především pokroky v medikamentózní léčbě hypofyzárních onemocnění, zejména Cushingova syndromu a akromegalie. Krátce jsou zmíněny inovované doporučené postupy pro management Cushingova syndromu. V sekci věnované štítné žláze je uvedena informace o ETA konsenzu o indikacích pooperační léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojódem a informace o nové léčbě endokrinní orbitopatie monoklonální protilátkou proti 1. typu IGF receptoru teprotumumabem. Rozsáhlejší část článku je věnována novým doporučením pro management incidentalomů nadledvin publikovaným v letošním roce. Nakonec je krátce zmíněna recentně publikovaná studie TRAVRSE studující kardiovaskulární bezpečnost substituční léčby testosteronem u mužů s hypogonadismem.

Klíčová slova: neuroendokrinologie, karcinom štítné žlázy, teprotumumab, incidentalomy nadledvin, testosteron.

What's new in endocrinology?

Present article informs about selected recent developments in clinical endocrinology. Neuroendocrinology section is devoted mainly to developments in medical therapy of pituitary disorders, namely Cushing's syndrome and acromegaly. Update of guidelines on management of Cushing' syndrome is also mentioned. Thyroid section informs about ETA consensus on indication for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and also about new therapy for thyroid-associated ophthalmopathy-monoclonal antibody against IGF-1R teprotumumab. Large section reviews major changes covered in recent clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas in comparison with previous ones from 2016. Finally, new study on cardiovascular safety of testosterone replacement therapy in hypogonadal men TRAVRSE is discussed.

Key words: neuroendocrinology, thyroid cancer, teprotumumab, adrenal incidentaloma, testosterone.

Úvod

Klinická endokrinologie je poměrně konzervativním oborem. Přesto i v této oblasti lze najít nové práce a novinky ovlivňující klinické postupy. V článku jsem se proto snažil shrnout některé z těchto prací, které se domnívám, že jsou pro klinické endokrinology důležité. Je samozřejmé, že jde o subjektivní výběr a jistě by se dala vybrat i řada dalších prací či informací, jejichž zahrnutí do článku by bylo vhodné.

Neuroendokrinologie

Významným pokrokem v posledních letech jsou metody funkčního hybridního zobrazení hypofyzárních adenomů pomocí pozitronové emisní tomografie kombinované s magnetickou rezonancí (PET/MR) s použitím radioizotopu ¹¹C-methioninu. Toto zobrazení pomáhá především při diagnostickém a rozhodovacím procesu. Umožňuje zobrazit

funkční mikroadenomy hypofýzy, které nejsou přesvědčivě zobrazitelné při prostém MR vyšetření. Především je ale velkým přínosem při zobrazení funkčních reziduí adenomů hypofýzy a/nebo jejich recidiv, které nám lépe rozliší jejich tkáň od okolních tkání a pooperačních změn. Lépe pak můžeme cílit chirurgickou nebo radiační léčbu (1).

V roce 2021 byly publikovány inovované doporučené postupy v managementu Cushingova syndromu, které však nepřinesly žádné zásadní změny v managementu Cushignova syndromu oproti doporučeným postupům Endocrine Society publikovaným v roce 2015. Byly zařazeny nové léky používané v medikamentózní léčbě a mírně se zvětšila doporučená velikost adenomu hypofýzy, od které není doporučeno provádění podrobných diferencially diagnostických testů k odlišení hypofyzární a ektopické nadprodukce ACTH (≥ 10 mm vs. ≥ 6 mm) (2). V medikamentózní léčbě hyperkortizolismu vstoupil na náš

trh osilodrostát, preparát Isturisa®. Jedná se o nově vyvinutý inhibitor enzymu 11 β -hydroxylázy, který má v porovnání se svým předchůdcem metyraponem in-vitro přibližně třikrát větší účinnost a in-vivo dvakrát delší poločas. Účinnost a bezpečnost tohoto přípravku potvrdily výsledky dvou recentních multicentrických studií 3. fáze LINC3 a LINC4. Léčba osilodrostátem je schopná normalizovat hormonální aktivitu u přibližně 80 % léčených pacientů a je dobře tolerována. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou anorexie, nauzea a artralgie, které se vyskytují přibližně u třetiny léčených pacientů, ale které lze pravděpodobně z části vysvětlit absolutním nebo relativním hypokortikalismem, ke kterému může při léčbě docházet (3). Do 3. fáze klinického zkoušení vstoupil také preparát levoketokonazol (non-racemický ketokonazol). Ve studii SONICS ze 60 zařazených pacientů s Cushingovým syndromem došlo u 61 % k normalizaci vylučování volného močového kortizolu. U pacientů došlo při léčbě rovněž ke zlepšení klinického stavu, snížení glykemie nalačno, snížení koncentrací celkového a LDL cholesterolu, hmotnosti, BMI, obvodu pasu, zlepšení kvality života a skóre depresivity. 6,7 % pacientů studii nedokončilo z důvodu výskytu nežádoucích účinků. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřily artralgie, cefalgie, hypokalemie a prodloužení intervalu QT. U žádného z pacientů nedošlo k elevaci transamináz nad trojnásobek horní hranice normálních hodnot, ani k prodloužení intervalu QTc nad 460 msec. Studie tedy prokázala dobrou účinnost a bezpečnost léčby Cushingova syndromu levoketokozalem (4).

Do studií týkajících se medikamentózní léčby akromegalie vstupuje nový perspektivní preparát paltusotin. Paltusotin je selektivní nepeptidový agonista 2. podtypu receptoru pro somatostatin (SST2) vyvinutý firmou Crinetics. Jedná se o malou molekulu užívanou perorálně, která v současnosti vstupuje do 3. fáze klinického zkoušení. Paltusotin se zdá být lepším SST2 agonistou v porovnání s oktreotidem ve smyslu ovlivnění G-proteinu a také při jeho použití dochází k nižší internalizaci SST2 receptoru. V praxi by tedy mohl být účinnějším preparátem, a to i u pacientů nereagujících uspokojivě na léčbu somatostatinovými analogy 1. generace (5).

V loňském roce byly publikovány výsledky pokračující otevřené fáze studie OPTIMAL (58,2 % respondérů dosáhlo koncentrace IGF-I pod horní hranici normálních hodnot) s léčbou akromegalie kapslemi s perorální formou oktreotidu. Do otevřené fáze studie bylo zařazeno 40 pacientů, respondérů ze základní fáze studie. Udržení příznivé odpovědi (koncentrace IGF-I pod horní hranici normálních hodnot) na léčbu bylo prokázáno u 92,6 % z nich za současného udržení bezpečnostního profilu. Došlo přitom ke zlepšení gastrointestinálních vedlejších účinků (6).

Onemocnění štítné žlázy

Nejpodstatnější publikací v oblasti thyreologie je podle mého názoru v roce 2022 publikovaný ETA konsenzus týkající se indikací použití léčby radiojódem u pacientů po operaci pro diferencovaný karcinom štítné žlázy. Základem pro indikaci léčby radiojódem je stratifikace pacientů podle rizika úmrtí ve vztahu ke karcinomu štítné žlázy dle ATA (American Thyroid Association).

Skupina s vysokým rizikem dle ATA (> 20 %): Zahrnuje pacienty s makroskopicky patrnou invazí tumoru do perithyreoidálních měk-

kých tkání, s nekompletní resekcí tumoru, se vzdálenými metastázami, s pooperačními koncentracemi thyreoglobulinu (Tg) suspektními z přítomnosti vzdálených metastáz, ve stadiu N1 s postiženými lymfatickými uzlinami ≥ 3 cm v největším rozměru a pacienti s folikulárním karcinomem s extenzivní invazí do cév (> 4 ložiska vaskulární invaze).

Skupina se středním rizikem dle ATA (5–20 %): Zahrnuje pacienty s mikroskopickou invazí tumoru do perithyreoidálních tkání, agresivním chování tumoru dle histologického nálezu, pacienty s papilárním karcinomem (PTC) s invazí do cév, klinické stadium N1, nebo > 5 patologicky postižených uzlin N1 se všemi uzlinami < 3 cm v největším rozměru, pacienty s multifokálním PTC s mikroskopickou invazí do perithyreoidálních měkkých tkání a s mutací BRAFV600E (pokud je známa). Pacienti s nádorem o velikosti nad 1 cm s prokázanou mutací BRAFV600E jsou pravděpodobně také ve středním riziku, ale dosud to nebylo prokázáno prospektivní studií.

Skupina s nízkým rizikem dle ATA (< 5 %): Zahrnuje pacienty s PTC bez invaze do cév, s nebo bez malých metastáz do lymfatických uzlin (klinické stadium N0 nebo ≤ 5 patologických uzlin N1, všechny metastázy pod 0,2 cm v největším rozměru), pacienty s intrathyreoidální opouzdřenou folikulární variantou PTC nebo intrathyreoidálním dobře diferencovaným folikulárním karcinomem s kapsulární nebo malou vaskulární invazí (postižení < 4 cév); s intrathyreoidálními papilárními mikrokarcinomy BRAF WT nebo s BRAF mutací (pokud je známo). Minimální extrathyreoidální šíření se zdá, že má minimální dopad na prognózu a není dále bráno do úvahy pro posuzování rizika úmrtí na nádor dle TNM klasifikace z roku 2017. Několik studií neprokázalo rozdíl v přežívání bez rekurence mezi pacienty s a bez minimálního extrathyreoidálního šíření a podání terapie radiojódem u nich nemělo vliv na přežívání nebo rekurenci nádoru.

Léčba radioizotopem ^{131}I jako adjuvantní léčba nebo léčba známého onemocnění je indikována u skupiny pacientů s vysokým rizikem. U skupiny pacientů se středním rizikem má být léčba ^{131}I indikována na základě individuálního posouzení rizikových faktorů. U skupiny s nízkým rizikem má být léčba ^{131}I jen na základě individuálních faktorů modifikujících riziko (7).

Další novinkou v thyreologii je schválení léčby endokrinní orbitopatie teprotumumabem americkou FDA. Teprotumumab je humánní monoklonální protilátka proti IGF receptoru 1. typu (IGF-1R). Jejím podáním vede ke snížení zánětu, redukcii objemu a remodelace okohybných svalů a vazivové tkáně orbity a k významnému klinickému zlepšení u pacientů s aktivní endokrinní orbitopatií až u 83 % pacientů. Léčba je dobře tolerovaná a mezi nečetné nežádoucí vedlejší účinky léčby patří: svalové spazmy, nauzea, vypadávání vlasů, průjem, únavnost, zvýšení glykemie, poruchy sluchu, poruchy chuti, bolesti hlavy a suchost kůže (8, 9).

Onemocnění nadledvin

V letošním roce vycházejí nové doporučené postupy pro management incidentalomů nadledvin. Hlavní změny oproti předchozím doporučeným postupům jsou následující:

- Nejspolehlivější metodou ke zobrazení tumorů nadledvin je nativní vyšetření výpočetní tomografií (CT).

- Pokud je výsledek nekontrastního CT vyšetření kompatibilní s diagnózou benigní expanze nadledviny (homogenní vzhled a denzita v Hounsfieldových jednotkách (HU) je ≤ 10), není další zobrazovací vyšetřování vyžadováno (zvýšená síla doporučení a úroveň důkazů).
- Pokud je denzita homogenní expanze nadledviny v rozmezí 11–20 HU a velikost je pod 4 cm a zároveň endokrinologické vyšetření neprokazuje hormonální nadprodukcii, je navrhováno bezprostřední provedení dalšího zobrazovacího vyšetření, abychom zamezili dalším kontrolním vyšetřením. Alternativně může být provedené kontrolní nekontrastní CT nebo vyšetření magnetickou rezonancí v intervalu 12 měsíců.
- Pokud je expanze nadledvin ≥ 4 cm a je heterogenní nebo má na nativním CT denzitu > 20 HU, je přítomné významné riziko, že se jedná o maligní expanzi. Proto je v těchto případech doporučena diskuze v multidisciplinárním týmu. Ve většině případů je řešením volby bezprostřední chirurgická léčba, ale u některých případů může být alternativou kontrolní zobrazovací vyšetření. Před chirurgickým výkonem je doporučeno provedení kompletního stagingu včetně minimálně doplnění CT vyšetření hrudníku a/nebo FDG-PET/CT vyšetření. Pokud není chirurgické řešení realizováno, je doporučeno další zobrazovací vyšetření v intervalu 6–12 měsíců.
- U expanzí nadledvin, které nespádají do žádné z výše uvedených kategorií (např. tumor ≥ 4 cm s denzitou na nativním CT 11–20 HU, nebo tumor < 4 cm s nativní denzitou > 20 HU, nebo tumor < 4 cm s nehomogenním vzhledem), je navrhován individuální přístup s diskuzí v multidisciplinárním týmu. Pravděpodobnost maligního tumoru je v těchto případech stále nízká. Proto je ve většině takových případů možností bezprostřední provedení dalšího zobrazovacího vyšetření v závislosti na dostupnosti specializovaného centra. Pokud je i poté tumor hodnocen jako neurčitá expanze a chirurgické odstranění není provedeno, pak je indikováno další zobrazovací vyšetření (nekontrastní CT, nebo MR) v intervalu 6–12 měsíců.
- U všech pacientů s incidentalomem nadledviny je indikováno provedení 1 mg overnight dexametazonového supresního testu (DST) k vyloučení nadprodukce kortizolu. Dle nových doporučení nemusí být u křehkých pacientů s limitovaným dožitím provedení DST nutné. Hodnocení výsledků tohoto testu je doporučeno spíše jako hodnocení kontinuální proměnné, než jako kategorické hodnocení ano/ne.
- Pacienti bez klinických příznaků manifestního Cushingova syndromu a koncentrací kortizolu po dexametazonu nad 50 nmol/l by měli být považováni za pacienty s mírnou autonomní nadprodukcí kortizolu (MACS) bez další stratifikace na základě stupně supresibility. U těchto pacientů je doporučena confirmace nezávislosti na produkci ACTH. Při interpretaci výsledku DST mají být zváženy faktory, které ovlivňují výsledek. Je doporučeno opakování DST k potvrzení autonomie sekrece kortizolu. Další biochemické testy k posouzení stupně nadprodukce kortizolu mohou být přínosné. Pro klinický management je však hlavním faktorem při rozhodování přítomnost komorbidit potenciálně spojených s hyperkortizolismem, věk a stav pacienta.
- U pacientů s MACS u unilaterální expanzí nadledviny je doporučeno diskutovat možnost chirurgického řešení s pacientem ve vztahu k případným komorbiditám. Do úvahy mají být zavzaty věk, pohlaví, zdravotní stav pacienta, nesupresibilita v DST, závažnost komorbidit a preference pacienta. Ve všech případech má být indikace k chirurgické léčbě stanovena na základě diskuze v multidisciplinárním týmu.
- Vyloučení feochromocytomu pomocí měření volných plazmatických metanefrinů nebo frakcionovaných močových metanefrinů je doporučeno u všech lézí nadledvin se zobrazovacími znaky, které nejsou typické pro benigní adenom.
- Měření sexuálních steroidů a jejich prekurzorů (ideálně pomocí stanovení steroidního profilu pomocí tandemové hmotové spektrografie (LC-MC/MS)) je doporučeno u pacientů, u kterých je na základě zobrazovacích nebo klinických charakteristik podezření na karcinom kůry nadledvin.
- Pokud je indikován chirurgický výkon u benigních expanzí nadledvin s hormonální nadprodukcí (včetně MACS), je doporučen minimálně invazivní přístup.
- Provedení minimálně invazivní adrenalectomie je doporučeno u pacientů s jednostrannou expanzí s radiologickým podezřením na malignitu a velikostí ≤ 6 cm a zároveň bez průkazu invaze provádět specializovaným chirurgem s velkým počtem provedených výkonů.
- U pacientů, kteří nespádají do výše uvedených kategorií, je doporučena diskuze se zkušeným specializovaným chirurgem v rámci multidisciplinárního týmu.
- Pacienty s MACS, u kterých byl proveden chirurgický výkon, je doporučeno sledovat endokrinologicky do doby, než je prokázáno zotavení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.
- U pacientů s lézí nadledvin s jasnými vlastnostmi benigní léze při zobrazovacím vyšetření není doporučeno žádné další zobrazovací vyšetření v průběhu sledování (vyšší síla doporučení a vyšší úroveň důkazů, byly vynechány limity pro velikost tumoru).
- U pacientů s normálními výsledky endokrinologických vyšetření není indikováno opakované vyšetření s výjimkou případů, kdy dojde ke zhoršení nebo novému objevení klinických příznaků endokrinní aktivity (vyšší síla doporučení a vyšší úroveň důkazů).
- U pacientů s MACS, kteří nepodstoupí adrenalectomii, je doporučeno pouze posuzování komorbidit potenciálně ve vztahu k sekreci kortizolu v jednoročních intervalech. Pro tyto případy je navrhováno vyřazení ze sledování specializovaného zařízení a převedení do zařízení primární péče, pokud je takové kompetentní v místě bydliště pacienta k dispozici. Pokud dojde k objevení nebo zhoršení těchto komorbidit, je doporučeno odeslání ke specializovanému endokrinologickému vyšetření a nové zvážení potenciálního benefitu chirurgické intervence.
- U pacientů s bilaterálními incidentalomy nadledvin je doporučeno, aby u nich bylo provedeno stejné klinické a hormonální vyšetření jako u pacientů s jednostrannými incidentalomy.
- K bilaterálním incidentalomům je doporučen přístup z hlediska čtyř možností založený na provedení zobrazovacích a hormonálních vyšetření: a) bilaterální makronodulární hyperplazie, b) bilaterální

adenomy nadledvin, c) dvě morfologicky podobné expanze vzhledu non-adenomů, d) dvě morfologicky rozdílné expanze nadledvin. U pacientů, kteří nespádají ani do jedné z uvedených kategorií, je potřebný individualizovaný přístup a postup.

- U pacientů s bilaterální hyperplazií nadledvin bez autonomní sekrece kortizolu je navrženo stanovení koncentrace 17-hydroxyprogesteronu k vyloučení kongenitální adrenální hyperplazie v důsledku deficitu 21-hydroxylázy.
- U pacientů s bilaterální makronodulární hyperplazií nebo s bilaterálními adenomy je doporučeno posouzení komorbidit s potenciálním vztahem k MACS.
- U pacientů s bilaterálními metastázami, lymfomy, infiltrativními závažnými onemocněními a hemoragiemi je doporučeno vyšetření na možnost adrenokortikální insuficience.
- U pacientů s bilaterální hyperplazií nebo bilaterálními adenomy a MACS je navrhována individualizace léčebných možností v závislosti na věku, pohlaví, stupni autonomie sekrece kortizolu, celkovém stavu, komorbiditách a preferencích pacienta.
- Navrhuje se neprovádět bilaterální adrenalectomii u pacientů bez klinických známek manifestního Cushingova syndromu.
- U expanzí nadledvin neurčité povahy u dětí, adolescentů, těhotných žen a dospělých < 40 let věku je doporučeno provedení chirurgické resekce.
- U pacientů s expanzí nadledvin neurčité povahy a extraadrenálním maligním onemocněním v anamnéze, u kterých by případný průkaz maligní povahy léze nadledvin ovlivnil další klinický postup, je navrhováno provedení vyšetření FDG-PET/CT, chirurgické resekce nebo biopsie. U všech ostatních pacientů je doporučeno sledování zobrazovacími metodami ve stejném intervalu, jaký je indikován z důvodu primární malignity (10).

LITERATURA

1. MacFarlane J, Bashari WA, Senanayake R, et al. Advances in the Imaging of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):357-373.
2. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-875.
3. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). *Pituitary* 2022;26(6):959-970.
4. Fleseriu M, Auchus R, Greenman Y, et al. Levoketoconazole treatment in endogenous Cushing's syndrome: extended evaluation of clinical, biochemical, and radiological outcomes. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):859-871.
5. Zhao J, Fu H, Yu J, et al. Prospect of acromegaly therapy: molecular mechanisms of clinical drugs octreotide and paltusotine. *Nat Commun.* 2023;14:962.
6. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M, et al. Durable biochemical response and safety with oral octreotide capsules in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):733-741.
7. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046.
8. Slentz DH, Nelson CC, Smith TJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(7):645-649.
9. Stan MN, Krieger CC. The adverse effects profile of teprotumumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; E-pub Ahead of print.
10. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023; E-pub ahead of print.
11. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Eng J Med.* 2023; E-pub ahead of print.

Gonády

Otázka kardiovaskulární bezpečnosti hormonální substituční léčby testosteronem není dosud uspokojivě vyřešena. V červnu 2023 byly publikovány výsledky studie TRAVERSE, která je první randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií. Do studie bylo zařazeno 5 246 mužů ve věku 45–80 let s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, nebo zvýšeným rizikem jeho vzniku (≥ 3 rizikové faktory). U všech pacientů byly přítomny klinické příznaky hypogonadismu a koncentrace testosteronu byly pod 10,4 nmol/l (300 ng/dl). Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým byl podáván 1,62% testosteronový gel (dávka byla titrována tak, aby koncentrace testosteronu byly mezi 12,1–26 nmol/l), nebo placebo. Primárními bezpečnostními ukazateli byly první výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Léčba byla podávána po průměrnou dobu $21,7 \pm 14,1$ měsíců a průměrná doba sledování byla $33,0 \pm 12,1$ měsíců. Ve sledovaných kardiovaskulárních ukazatelích nebyl mezi skupinami zjištěn významný rozdíl. Ve skupině léčené testosteronem byl vyšší výskyt fibrilace síní, akutního poškození ledvin (AKI) a plicní embolie. Závěr studie byl, že u mužů s hypogonadismem a s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo vysokým rizikem jeho vzniku nebyla prokázána inferiorita substituční léčby testosteronem oproti placebo (11). Přes tento první doklad kardiovaskulární bezpečnosti substituční léčby testosteronem se domnívám, že jasná odpověď na danou otázku nebyla jednoznačně dána. Ze studie byl velký drop-out, studie byla prováděna z velké části v době pandemie covidu-19, což činí monitoring studie ne zcela jasným/těsným, studie byla prováděna pouze s gelovou formou testosteronu a myslím, že nejpodstatnějším problematickým bodem studie je, že byla poměrně krátkodobá (doba podávání léčby $21,7 \pm 14,1$ měsíců).

SOLEN

25 let s vámi

25% SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO
15. 12. 2023

~~1 950 Kč~~

VAŠE CENA

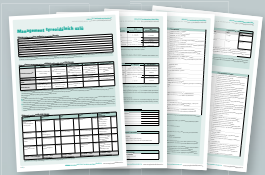
1 463 Kč

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

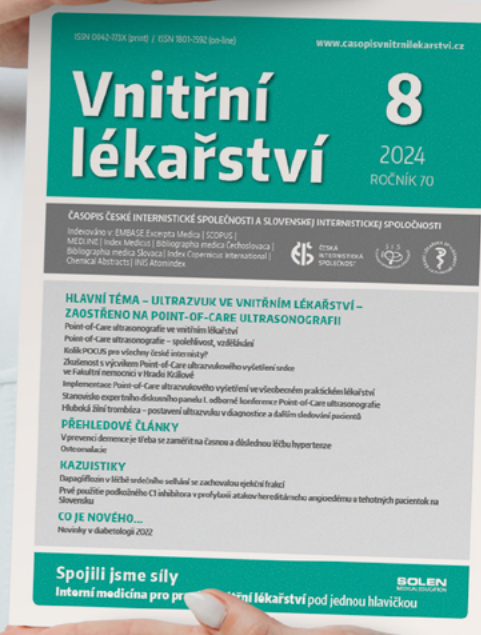
**Přístup k archivu PDF
s praktickými tabulkami
pro internisty**



OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

predplatne@solen.cz, 585 204 335



Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 7

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1 600 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Oddelenie inej formy predaja
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
tel: 0800 188 826
e-mail: predplatne@mpkapa.eu
www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



TRIPLIXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE***: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podáványmi současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ***: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace**: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE***: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvín (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvín (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypertenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvín (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu** (viz body Upozornění a Interakce). Mimotožní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ***: **Zvláštní upozornění**: **Dvojnásobná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: dvojnásobná blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokádů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie**: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvín. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém**: přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitril/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitril/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedné blánkových léků. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vsadte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL-aférezí**: před každou aférezou dočasně vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzovaní pacienti**: zvažte použití jiného typu dialyzátu než jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: nezačínávejte užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jatrní kóma**: ukončit léčbu. **Fotosenzitivita**: ukončit léčbu. **Opatření pro použití**: **Renální funkce**: U některých hyperteniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku**: riziko náhlé hypertenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku**: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoliv diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: vyskytí se a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku**: hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvín, vyššího věku (> 70 let), diabetu mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokádů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvín. **Hypokalemie**: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemii, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvín nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčičky v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčičky**. **Hladina vápníku**: hyperkalemie: před vyšetřením funkce příštítných tělísek ukončete léčbu. **Hladina hořčičky**: bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčičky močí, což může mít za následek hypomagnezémii**. **Renovaskulární hypertenze**: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvín a hladinu draslíku. **Suchý kašel**. **Ateroskleróza**: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize**. **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience**: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertroftická kardiomyopatie**: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici**: V případě inzulin-dependentního diabetu mellitus zahajte léčbu iniciační nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Černoši**: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie**: přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater**: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatickou nekrózou a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová**: hyperurikemie: zvýšená tendence k zachvatům dny. **Starší pacienti**: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku**: v podstatě bez sodíku. **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem**: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti oka a obvykle se objevují během hodiny až týdnu po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší výsazeni léčiva. Pokud se nitroocní tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Sportovci**: tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE***: **Kontraindikován**: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvín. Mimotožní léčba. **Sakubitril/valsartan**. **Nedoporučuje se**: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvín, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), soli draslíku, dantrolen (inuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Vyžadující zvláštní opatrnost**: baklofen, nesteroidní antiinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiidiabetika (inzulin, perorální antiidiabetika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epplerenon, spironolaktin), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amfetolín B (i.v. podání), glukokortikoidy (systémové přední), tetrakosaktid, stimulant lávativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxicitu účinných diuretik), indolany, diuretika; v těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčičky a EKG a v případě potřeby předhodnotit léčbu), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivit na alopurinol), digoxin, inhibitory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). **Vyžadující určitou opatrnost**: antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současná podávání s inhibitory ACE), cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyklosporin, simvastatin. **Léky vyvolávající hyperkalemii****: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolaktin, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triplixam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA***: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: otoky. **Časté**: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie**. **Méně časté**: rinítida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostezie, třes, synkopa, diplopie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynaekostie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné**: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy, syndrom nepřiměřené sekrece antiidiuretického hormonu (SIADH)**; hypochloremie**, hypomagnezemie**, zčervenání**, anurie/oligurie**, akutní renální selhání**. **Velmi vzácné**: agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo**: Deplece draslíku s hypokalemii, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze, myopie, rozmanité vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: Nekardiogenní plnicí edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilací podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **VLASTNOSTI***: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretiky. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a odebírá hladké svalstvo cévních stěn. **BALení***: 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 5. 2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhm údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhm údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginin / indapamid / amlodipin



**NEČEKEJTE,
AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ**

Vnitřní lékařství

E-7

2023
ROČNÍK 69



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Vztah Alzheimerovy nemoci a parametrů optické koherenční tomografie –
systematický přehled

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Nádorová onemocnění po transplantaci ledviny

Potrebujeme ešte ergometriu?

Malnutrice u chronického jaterního onemocnění

DIFERENCIÁLNĚ–DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEK NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE

Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Vztah Alzheimerovy nemoci a parametrů optické koherenční tomografie – systematický přehled

Association of Alzheimer disease and optical coherence tomography parameters – systematic review

Adam Ernest, Ludmila Brunerová - - - - - E4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Nádorová onemocnění po transplantaci ledviny

Cancer after kidney transplantation

Anna Novotná, Silvie Rajnochová Bloudíčková - - - - - E10

Potřebujeme ešte ergometriu?

Do we still need an exercise ECG?

Juraj Dúbrava - - - - - E15

Malnutrice u chronického jaterního onemocnění

Malnutrition in chronic liver disease

Marie Ryšánková, Marek Šatný - - - - - E21

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE /

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů

Differential diagnosis of skin bleeding conditions

Eva Březinová - - - - - E29



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Vztah Alzheimerovy nemoci a parametrů optické koherenční tomografie – systematický přehled

Adam Ernest¹, Ludmila Brunerová²

¹Oční klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Interní klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Úvod: Alzheimerova nemoc (AN), nejčastější příčina demence, postihuje podle odhadů 3–40 % populace hlavně vyššího věku a její incidence narůstá. Představuje velkou zátěž pro zdravotnický systém. Standardní diagnostická neurokognitivní vyšetření jsou náročná jak časově, tak finančně, proto je snaha o nalezení vhodné screeningové metody rizikových pacientů. Sítňice oka je embryologicky prodloužením mozku a lze předpokládat úzkou souvislost mezi stavem sítnice, detekovaným pomocí optické koherenční tomografie (OCT), a kognitivními funkcemi. Cílem práce bylo provést systematický přehled studií, které se zabývaly vztahem mezi tloušťkou nervových vláken sítnice (RNFL – retinal nerve fibre layer), a kognitivními funkcemi u pacientů Alzheimerovou nemocí.

Metody: Z databází PubMed a Google Scholar byly na základě zvolených klíčových slov: Optical coherence tomography, dementia, retinal nerve fibre layer, cognitive function vybrány relevantní studie, které sledovaly změny tloušťky nervových vláken sítnice pomocí OCT a jejich vztah s výskytem Alzheimerovy nemoci.

Výsledky: Do analýzy bylo zařazeno 16 studií. Většina prací konzistentně prokázala vztah mezi tloušťkou nervových vláken při OCT a výskytem Alzheimerovy nemoci. V naprosté většině studií bylo pozorováno snížení tloušťky pRNFL (papilární tloušťka nervových vláken) v horních a dolních kvadrantech, zatímco v nasálních a temporálních kvadrantech tento pokles nebyl zaznamenán. Snížení tloušťky pRNFL bylo detekováno i u pacientů s mírným kognitivním deficitem.

Závěr: Snížení tloušťky nervových vláken pomocí neinvazivního vyšetření OCT koreluje s výskytem Alzheimerovy nemoci. OCT by tak mohlo perspektivně představovat nový screeningový nástroj demence. K definitivnímu ověření však budou nezbytné rozsáhlejší studie s použitím nejmodernějších vyšetřovacích metod a softwaru.

Klíčová slova: optická koherenční tomografie, demence, kognitivní funkce, tloušťka nervových vláken.

Association of Alzheimer disease and optical coherence tomography parameters – systematic review

Abstract: Alzheimer disease (AD) as the most common cause of dementia, is affecting approximately 3–40 % of the elderly population and its incidence grows. It is a great burden for healthcare system. Standard diagnostic neurocognitive examination is time consuming and quite expensive. Therefore there is need for fast and accurate screening test. The retina of the eye is embryologically extension of the brain so it is assumed that there is correlation between status of the retina detected by optical coherence tomography and cognitive function. The aim of this study is to create a systematic review of studies which analysed correlation between retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and cognitive functions in patients with Alzheimer disease.

Methods: Relevant studies from PubMed and Google scholar were searched using key words: Optical coherence tomography, dementia, retinal nerve fibre layer, cognitive function. Only results of studies where RNFL was measured with OCT scan and their association with Alzheimer disease were then analysed.

Results: There were 16 studies eligible for the analysis. Most studies consistently proved association between RNFL thickness at the OCT and the presence of Alzheimer disease. In nearly every available study there is thinning of RNFL in superior and

inferior quadrants, while in nasal and temporal quadrants there was no significant thinning present.

Conclusion: So far as the results are being reviewed, there is an evidence that patients with Alzheimer disease have their retinal nerve fibre layer thickness decreased. This finding could lead to faster diagnosis of this disease and better therapeutical approach in this group of patients. There is sought for other studies with larger cohort and with modern imaging devices and software.

Key words: Optical coherence tomography, dementia, cognitive function, retinal nerve fiber layer thickness.

Úvod

Alzheimerova nemoc je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění vedoucí ke zhoršení kognitivních funkcí s odhadnutou prevalencí v Evropě ve věku do 70 let kolem 3 % a ve věku nad 85 let dokonce ve 25–40 %. Jedná se o nejčastější příčinu demence, jejíž výskyt roste s věkem (1). Komplexně ovlivňuje kognitivní funkce – paměť, řeč, dále funkce zrakově prostorové, poznávací (gnostické) a exekutivní. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je vysoký věk, ale také genetická predispozice, diabetes mellitus, hypertenze, nikotinismus, depresivní stavy, obezita a omezená fyzická aktivita (2). Vzhledem ke stárnoucí populaci představuje demence významný medicínský, společenský a ekonomický problém, který souvisí nejen s často pozdním záchytem nemoci, ale také s absencí jednoznačně účinné léčby, schopné poškození kognitivních funkcí zvrátit.

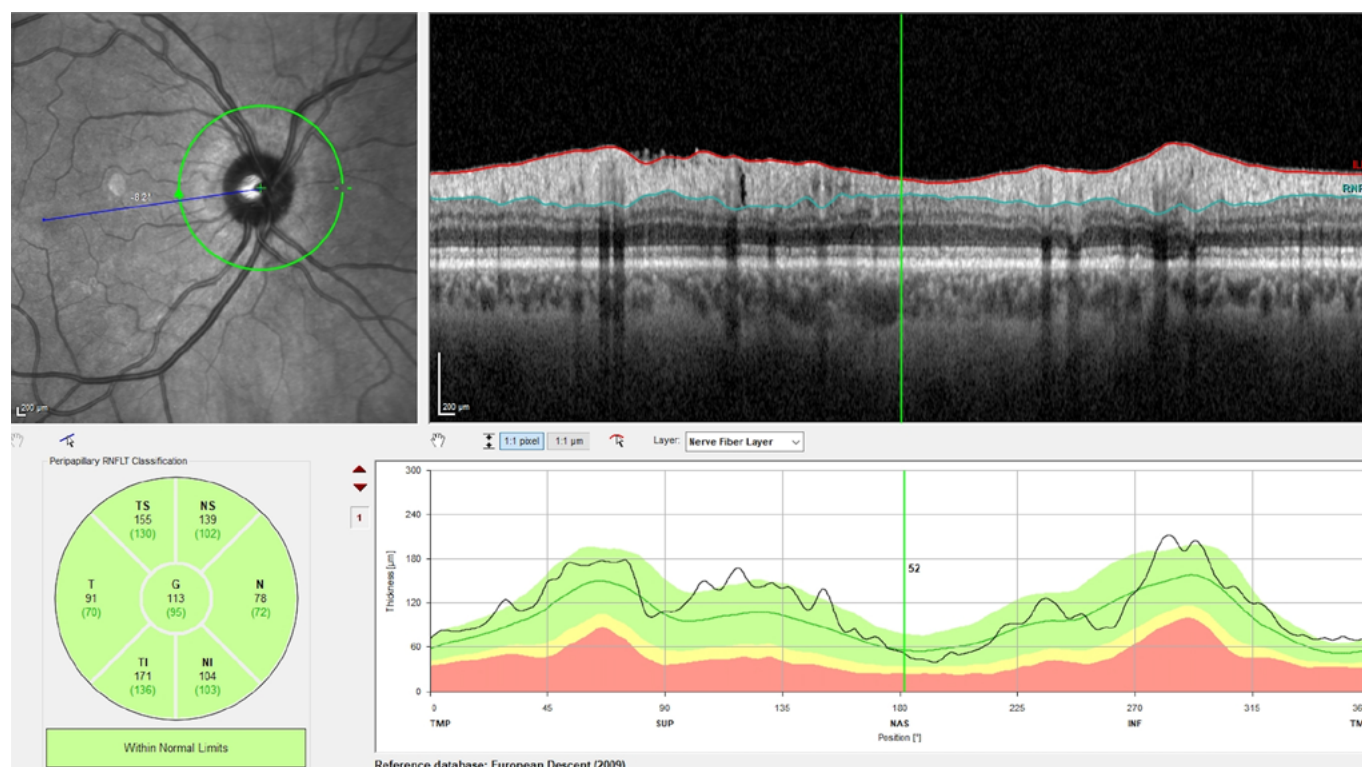
Diagnóza je stanovena na základě škály kognitivních testů a zobrazovacích vyšetření, laboratorních odběrů, případně vyšetření biomarkerů. Zejména testování kognitivních funkcí v rámci komplexního psychologického vyšetření je časově náročné. Nutné je také vzít v potaz cenu a časovou náročnost těchto vyšetření, která vyžadují zapojení dalšího zdravotnického personálu (psychologů) (3). Tato skutečnost vede k hledání nových možností jednoduchých a efektivních scree-

ningových vyšetření, která by proces diagnostiky poruchy kognitivních funkcí usnadnila a urychlila, ideálně již ve stádiích preklinických nebo počínajících změn (MCI = mild cognitive impairment).

Sítnice je anatomicky prodloužením mozku a sdílí embryologický základ s oblastmi mozku zodpovědnými za kognitivní funkce (4). Její vyšetření pomocí moderních zobrazovacích technik je velmi efektivní, neinvazivní, dostupné a relativně nenákladné. Takovou metodu představuje optická koherenční tomografie (OCT – optical coherence tomography, Obr. 1.) Jedná se o techniku neinvazivního a bezkontaktního zobrazení sítnice prakticky na mikroskopické úrovni pomocí infračerveného světla. Tato technika umožní velmi detailní zobrazení jednotlivých vrstev sítnice, včetně tloušťky nervových vláken (RNFL = retinal nerve fibre layer) a kvantifikaci jejich tloušťky. RNFL se skládá z nemyelinizovaných axonů gangliových buněk a dohromady tvoří zrakový nerv (5).

Jak vyplývá z celé řady studií, existuje vztah mezi stavem nervových vláken sítnice a úrovní kognitivních funkcí při počínající či pokročilé poruše kognitivních funkcí. U pacientů s AN dochází k atrofii gangliových buněk a tím k poklesu tloušťky RNFL. Tloušťky jednotlivých vrstev sítnice však mohou být ovlivněny nejen demencí, ale celou řadou jiných patologií sítnice (věkem podmíněná makulární degene-

Obr. 1. Měření tloušťky nervových vláken pomocí optické koherenční tomografie



race, glaukom, diabetes), proto je nezbytné vyloučit pacienty s těmito očními patologiemi.

Cílem naší práce bylo provést systematický přehled studií o vztahu mezi tloušťkou nervových vláken sítnice a stavem kognitivních funkcí.

Design studie a metodika

Parametry tohoto článku respektují pravidla pro systematické přehledy a metaanalýzy (PRISMA – The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) (6). Relevantní studie, publikované do května 2023, byly vyhledány v databázích PubMed a Google Scholar za použití klíčových slov: Optical coherence tomography, Alzheimer disease, retinal nerve fibre layer, cognitive function. Nalezené studie byly kriticky zhodnoceny dvěma nezávislými hodnotiteli (AE, LB). Vstupní kritéria pro zařazení do přehledu zahrnují: 1. diagnózu Alzheimerovy nemoci na základě kritérií pro hodnocení přítomnosti AN-NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders association) a DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition), 2. porovnání tloušťky RNFL mezi pacienty s AN a kontrolní skupinou pacientů bez neurologického a očního onemocnění, které odpovídají vyšetřované skupině pacientů věkem a pohlavím. Vylučujícími kritérii byly: 1) studie u nichž nebylo provedeno kompletní oční vyšetření včetně biomikroskopie, zhodnocení stavu makuly a papily zřetivého nervu a nitroočního tlaku, 2) práce, v nichž nebyl specifikován typ nemoci a 3) studie, v nichž byl použit nejstarší typ OCT, jehož rozlišovací schopnost je velmi nízká ve srovnání s moderními přístroji a 4) studie zkoumající neoddělené i jiné typy demence než demenci u AN.

Dále proběhla analýza referencí jednotlivých prací.

Výsledky

Celkem bylo při zadání klíčových slov a analýzou referencí nalezeno 41 článků na PubMed a 73 na Google Scholar. Po zhodnocení jednotlivých studií a po odstranění duplicitních prací bylo do analýzy zařazeno 16 původních vědeckých článků (Tab. 1).

V těchto studiích bylo zkoumáno 539 pacientů s Alzheimerovou demencí, u některých byl zároveň sledován i MCI ($n = 129$) (7–11). V 1 práci byla navíc porovnávána tloušťka nervových vláken u Parkinsonovy nemoci s demencí ($n = 10$) a u demence s Lewyho tělisky ($n = 10$) (12). Skupiny pacientů podle typu demence však byly sledovány odděleně.

Ve všech studiích byl pozorován statisticky významný pokles tloušťky RNFL, konkrétně v peripapilární oblasti (pRNFL). Pouze Salobar-Garcia et al zaznamenali ve své práci s pacienty s počínající AN statisticky významné zúžení RNFL v makulární oblasti (mRNFL), naopak pRNFL bylo statisticky významně tlustší ($p < 0,05$) (13). Na pokles v makulární oblasti poukazuje i Iseri et al., ale v jejich souboru byl patrný pokles i pRNFL (14).

Výsledky jednotlivých prací se však mírně lišily zejména v lokalizaci kvadrantů s prokázanou nižší tloušťkou RNFL. Zatímco některé práce zaznamenaly celkový pokles RNFL ve všech kvadrantech (7, 9, 10, 12, 14–18), někteří autoři prokazují izolovaný pokles v horních (11, 19–22) nebo dolních kvadrantech (8). Všichni autoři se však shodují na tom, že v nasálních a temporálních kvadrantech je pokles nejméně výrazný nebo vůbec není patrný. Mei et al. ve svém souboru uvádí kromě poklesu

RNFL také významný pokles hustoty cévní pleteně (VD = vascular density) ($p < 0,05$) (18). Podobně také Garcia-Martin et al. pozorují kromě snížení tloušťky pRNFL také pokles mRNFL, vrstvy gangliových buněk (GCL = ganglion cell layer) i buněk vnitřní plexiformní vrstvy sítnice (IPL = inner plexiform layer) ($p < 0,05$) (16).

Snížení tloušťky RNFL bylo patrné i ve skupinách pacientů s MCI (7–11) a pouze u dvou studií byl patrný rozdíl mezi skupinou pacientů s MCI a pacientů s demencí u AN. Liu et al zaznamenali, že u pacientů s MCI je pokles RNFL v horních kvadrantech, zatímco u pacientů s demencí u AN je patrný signifikantní pokles RNFL i v dolních kvadrantech ($p < 0,05$) (11). Opačné změny pozorovali Kesler et al., v jejichž souboru byl pokles RNFL v dolních kvadrantech u pacientů s demencí u MCI a pokles v horních i dolních kvadrantech u pacientů s demencí u AN ($p < 0,05$) (8).

Další významný rozdíl mezi jednotlivými studiemi byl v metodice zařazení pacientů. Část autorů do analýzy zahrnuje obě oči pacientů (7, 8, 10–12, 20, 22), někteří autoři zařadili jen 1 oko každého pacienta (13–14, 16–19, 21). 2 autoři neuvádějí, kolik očí bylo do analýzy zahrnuto (9, 15). Žádná z prací však nezjistila klinicky významný rozdíl mezi očima po vyřazení pacientů s přítomnou patologií sítnice či zřetivého nervu.

Diskuze

Vztah poklesu tloušťky nervových vláken a úrovně kognitivních funkcí je nesporný. Z přehledu uvedených studií je však patrné, že existuje výrazná variabilita v provedení výzkumu mezi jednotlivými studiemi (v typu OCT, sledovaných parametrech i způsobu analýzy výsledků). Není tedy možné provést spolehlivou metaanalýzu těchto prací.

- Výběr pacientů a kontrol. Osoby z kontrolních skupin odpovídaly věkem a pohlavím pacientům s neurologickým deficitem, přesto však nepodstoupily komplexní neurologické vyšetření včetně případného využití zobrazovacích metod, i když spadají do rizikové skupiny (23). Toto může ovlivnit výsledky měření, pokud nebyl zachycen pacient s již probíhajícím kognitivním deficitem.
- Zařazení do souboru byly pouze ty studie, které sledovaly vrstvu pRNFL, která přímo souvisí se zřetivým nervem. Někteří autoři také navíc sledovali mRNFL a pozorovali také pokles tloušťky této vrstvy ($p < 0,05$) (13–14). Ostatní autoři makulární tloušťku nesledovali.
- Rozdílná lokalizace (dle kvadrantů) pozorované snížené tloušťky vláken. Zatímco někteří autoři prokazují snížení tloušťky RNFL ve všech kvadrantech (7, 8, 10, 14, 20, 21), jiní pozorují pokles v izolovaných částech RNFL (8, 11, 19–22). Salobar-Garcia et al ve své skupině pacientů zaznamenali naopak nárůst tloušťky pRNFL. Příčina pozorovaných rozdílů v lokalizaci změn není jasná. Roli může hrát pokročilost postižení kognitivních funkcí. Zvažuje se také možný podíl zánětlivých změn, které v úvodní fázi AN vedou ke ztlustění nervových vláken a následně k jejich atrofii a tím snížení tloušťky nervových vláken (13). Potvrzení této hypotézy však vyžaduje delší sledovací období. Většina autorů nepozorovala rozdíl mezi skupinami pacientů s mírným a závažným kognitivním deficitem. Pouze u 2 autorů byl patrný rozdíl mezi pacienty s MCI a AN. Liu et al pozorovali u pacientů s MCI pokles jen v horních kvadrantech, zatímco u pacientů s

Tab. 1. Seznam studií zabývajících se poklesem RNFL při výskytu kognitivního deficitu

Autor	Rok	Neurologické vyšetření	AD/MCI	Sledované hodnoty na OCT vyšetření	Typ OCT	Počet pacientů /očí	Výsledky	Poznámky
Iseri et al.	2006	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	14 /1	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Pokles v makulární i peripapilární oblasti
Berisha et al.	2007	MMSE	AD	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	9 /1	Pokles RNFL v horních kvadrantech	Také patrný pokles CST a korespondující pokles RNFL a výsledek MMSE
Paquet et al.	2007	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 24, MCI 23 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	
Kesler et al.	2011	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 30, MCI 24, /2	Pokles RNFL v dolních kvadrantech	Pokles v horních kvadrantech jen u AD
Moreno-Ramos	2013	MMSE, MDRS	AD, LB, PD	pRNFL	Topcon 3D OCT 1000, Topcon, SD	AD 10, LB 10, PD 10 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Čím závažnější demence, tím větší pokles RNFL
Marziani et al.	2013	MMSE	AD	mRNFL, mRNFL a GCL	Optovue, Spectralis, SD	21/ Neuvádí	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Manuální měření tloušťky vrstev sítnice
Kirbas et al.	2013	MMSE	AD	pRNFL	Spectral domain OCT	40 /2	Pokles RNFL v horních kvadrantech	Pacienti s počínající AD
Garcia-Martin et al.	2016	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, RPE	Spectralis, Heidelberg engineering, SD	150 /1	Pokles pRNFL, GCL a IPL	Větší množství sledovaných parametrů
Polo V et al.	2017	MMSE	AD	pRNFL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	24 /1	Pokles RNFL v horním kvadrantu	Mírná a středně závažná AD
Salobrar-Garcia et al.	2015	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL	Topcon 3D OCT 1000, Topcon, SD	23 /1	Pokles mRNFL,	Ztluštění pRNFL u počínajících forem
Cunha et al.	2017	MMSE	AD	pRNFL	Spectralis, Heidelberg engineering, SD	50 /1	Pokles RNFL v horních kvadrantech i celkově	Pacienti s mírnou formou AD
Mei et al.	2021	MMSE, MOCA	AD	pRNFL, GCL, VD	Cirrus Angioplex, Carl Zeiss, AD	19 /1	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Také pokles GCL a VD
Oktem et al.	2014	MMSE, MOCA	AD, MCI	pRNFL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	AD 35, MCI 35/ Neuvádí	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	
Ascaso et al.	2014	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, SD	AD 18, MCI 21 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	U MCI nebyl patrný pokles RNFL pouze v temporálním kvadrantu
Jindahra et al.	2020	MOCA	AD	pRNFL, GCL-IPL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	29 /2	Pokles RNFL v horních kvadrantech	
Liu et al.	2015	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 43, MCI 26 /2	Pokles RNFL v H kvadrantech	U pokročilé AD pokles i dolních kvadrantech

MMSE = Mini-Mental State Exam, ADAS = Alzheimer disease assessment scale, IVM = Immediate visual-spatial memory – (In Parisi et al), MDRS = Mattis dementia rating scale (In Moreno-Ramos et al), WMSR = Wechsler Memory Scale Revised logical memory I/II subtest, AD = Alzheimerova demence, MCI = Mírný kognitivní deficit (Mild cognitive impairment), pRNFL = peripapilární tloušťka nervových vláken (Retinal nerve fibre layer), mRNFL = makulární tloušťka nervových vláken, GCL-IPL = tloušťka gangliových buněk – vnitřní plexiformní vrstvy (Ganglion Cell Layer – Inner Plexiform Layer), VD = hustota cévní sítě (Vessel Density)
 OCT = Optická koherenční tomografie (Optical Coherence Tomography), SD = Spectral domain OCT, TD = Time domain OCT,

demencí u AN byl patrný pokles i v dolních kvadrantech (11). Kesler et. al prokázali ve svém souboru opačný fenomén, kde u pacientů s MCI byl pokles jen v dolních kvadrantech a u pacientů s demencí u AN i v horních kvadrantech (8). Přestože se kvadrantová lokalizace snížení tloušťky RNFL v jednotlivých pracích lišila, všichni autoři se shodují na tom, že v nasálních a temporálních kvadrantech je pokles nejméně vyjádřený nebo vůbec není patrný. V horních a dolních kvadrantech je totiž větší koncentrace axonálních svazků, které jsou náchylnější k poškození a atrofii (24).

- Vyšetření jednoho versus obou očí. Dosud nepanuje shoda, zda analyzovat (po vyloučení oční patologie) obě oči či pouze jedno

oko. Část prací zařadila do analýzy obě oči (7, 8, 10, 11, 12, 20, 22), část pouze jedno oko (13, 14, 16–19, 21). Ve studiích, které hodnotily obě oči pacientů však nebyl zjištěn významný rozdíl v tloušťce vrstev mezi očima.

- OCT a tíže kognitivního deficitu. Moreno-Ramos et al. zjistili korelaci mezi závažností kognitivního deficitu a mírou snížení tloušťky RNFL (12). Další autoři však tento fenomén nepozorují. Ve třech studiích byl také patrný významný vztah mezi výsledkem testu MMSE a mírou poklesu RNFL (9, 10, 18).
- Heterogenita panuje mezi tíží kognitivního deficitu pacientů zařazených do studií s OCT. Někteří autoři sledovali pouze mírnou formu AN. Cunha et al. měli ve svém souboru pacienty s MMSE

21–26 (17). Salobar-Garcia hodnotil pacienty s mírným kognitivním deficitem podle škály klinického posouzení demence (CDR = clinical dementia rating) (13). Berisha rozdělil pacienty do 2 skupin: Pacienti s AN s průměrnou hodnotou testu MMSE 24 bodů. Kontrolní skupina pacientů měla průměrný výsledek testu 29 bodů (19). Jiní autoři rozdělili pacienty do 3 skupin: MCI, mírná AN a středně pokročilá AN. V žádné práci však není uvedena přesná definice jednotlivých skupin (7–11, 21). Zbývající autoři neuvádějí tíži poškození kognitivních funkcí vůbec (12, 14, 15, 16, 18, 20, 22).

- OCT vstupní kritéria: Vzhledem k významným rozdílům v kvalitě získaných výsledků mezi jednotlivými OCT přístroji jsme jako vylučující kritérium zvolili nedefinovaný nebo starší typ OCT, který pracuje na principu interferometrie a má významně nižší úroveň rozlišení, neumožňující kvalitní kvantitativní analýzu jednotlivých vrstev sítnice (25). V analýze jsme ponechali pouze studie s moderním softwarem (Time Domain nebo Spectral Domain zobrazením), jejichž výsledky jsou mezi sebou srovnatelné (26).

Mezi největší limitace hodnocených studií patří 1) malá velikost souboru; k definitivnímu potvrzení vztahu mezi tloušťkou nervových vláken a úrovní kognitivního deficitu bude třeba použít rozsáhlejší soubory, 2) omezený počet prací, sledujících vztah mezi tloušťkou nervových vláken a závažnosti kognitivního deficitu.

V současné době probíhá zejména analýza tloušťky RNFL u pacientů s AN, nicméně je k dispozici málo článků zaměřených na sledo-

vání tloušťky nervových vláken u jiného typu demence – demence u Parkinsonovy choroby (12) či vaskulární demence, například u diabetu (27, 28). Není zaznamenán rozdíl mezi jednotlivými diagnózami v úrovni poškození tloušťky nervových vláken.

Závěr

Měření tloušťky nervových vláken a dalších parametrů pomocí optické koherenční tomografie představuje potenciálně perspektivní screeningový nástroj na detekci počínající či rozvinuté demence. Z uvedených výsledků je patrný vztah mezi změnami kognitivních funkcí a nálezem na OCT. Výhoda OCT oproti běžným metodám screeningu kognitivních funkcí je jednoduchost a rychlost jeho provedení, nevyžadující zdravotnický personál. Analýza probíhá pomocí softwaru a rozvoj umělé inteligence by mohl tuto analýzu ještě zjednodušit. V současné době disponuje OCT zařízením každá větší oční klinika či oddělení a i velká část ambulantních oftalmologů. Jedná se o rutinně používané zařízení k analýze sítnicových i jiných změn, které indikuje oftalmolog. Časný záchyt demence by mohl díky včasnému zahájení léčby redukovat socioekonomickou zátěž této závažné diagnózy. OCT se tedy jeví jako slibná screeningová metoda kognitivních dysfunkcí, nicméně jeho postavení ve screeningu bude nutné objasnit na základě rozsáhlejších studií.

Práce byla podpořena Cooperatio 37 a MH CZ – DRO („Kralovské Vinohrady University Hospital – FNKV, 00064173“).

LITERATURA

- Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.
- Brejijeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789
- Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009 Feb 5;338:b158. doi: 10.1136/bmj.b158. Erratum in: *BMJ*. 2009 Apr 1. doi: 10.1136/bmj.b1349.
- Patton N, Aslam T, Macgillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005 Apr;206(4):319-48. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.
- Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, et al. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan;8(1):117-32. doi: 10.1007/s13311-010-0005-1
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Paquet C, Boissonnot M, Roger F et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 13;420(2):97-9. doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.09
- Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep;113(7):523-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.02.014
- Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, et al. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015 Jul;36(7):1141-6. doi: 10.1007/s10072-014-2055-3
- Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1522-30. doi: 10.1007/s00415-014-7374-z. Epub 2014 May 21
- Liu D, Zhang L, Li Z, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2015 Feb 21;15:14. doi: 10.1186/s12883-015-0268-6
- Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):659-64. doi: 10.3233/JAD-121975
- Salobar-Garcia E, Hoyas I, Leal M, et al. Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:636548. doi: 10.1155/2015/636548. Epub 2015 Oct 18
- Iseri PK, Altinaş O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2006 Mar;26(1):18-24. doi: 10.1097/01.wno.0000204645.56873.26
- Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 5;54(9):5953-8. doi: 10.1167/iovs.13-12046
- Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e454-9. doi: 10.1111/aos.12977
- Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Sep;255(9):1827-1835. doi: 10.1007/s00417-017-3715-9
- Mei X, Qiu C, Zhou Q, et al. Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Eng Online*. 2021 Oct 3;20(11):97. doi: 10.1186/s12938-021-00931-2
- Berisha F, Feke GT, Trempe CL et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):2285-9. doi: 10.1167/iovs.06-1029
- Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2013 Mar;33(1):58-61. doi: 10.1097/WNO.0b013e318267fd5f
- Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2017 Jul;31(7):1034-1041. doi: 10.1038/eye.2017.23
- Jindahra P, Hengsirri N, Witoonpanich P, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography. *Clin Ophthalmol*. 2020 Oct 2;14:2995-3000. doi: 10.2147/OPHTH.S276625
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement*. 2020 Jan;16(1):229-243. doi: 10.1002/alz.12006.

25. Jones AL, Sheen NJ, North RV, et al. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. Br J Ophthalmol. 2001 Jun;85(6):673-7. doi: 10.1136/bjo.85. 6. 673

26. Choe S, Jang M, Kim YK, et al. Clinical usefulness of layer-by-layer deviation maps of Spectralis OCT: comparison with Cirrus OCT. Br J Ophthalmol. 2022 Aug 24;bjophthalmol-2022-321054. doi: 10.1136/bjo-2022-321054

27. Fickweiler W, Wolfson EA, Paniagua SM, et al Association of Cognitive Function and Retinal Neural and Vascular Structure in Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 25;106(4):1139-1149. doi: 10.1210/clinem/dgaa921

28. Brunerová L, Raudenská J, Sotornik R, et al. Letter to the Editor from Brunerová et al: „Association of Cognitive Function and Retinal Neural and Vascular Structure in Type 1 Diabetes“. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jul 13;106(8):e3281-e3282. doi: 10.1210/clinem/dgab350.

ON-LINE KURZ

Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

PŘEDNÁŠKY

- **Úvod** – MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
- **Migréna u praktického lékaře** – MUDr. Irena Novotná
- **Bolest dolní končetiny, (pseudo)radikulární syndrom** – MUDr. Luboš Dušek
- **Bolest zad – klinický algoritmus, možnosti intervenční léčby** – MUDr. Michal Adam
- **Bolest hlavy – jde opravdu o migrénu?** – MUDr. Irena Novotná

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice Praha

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

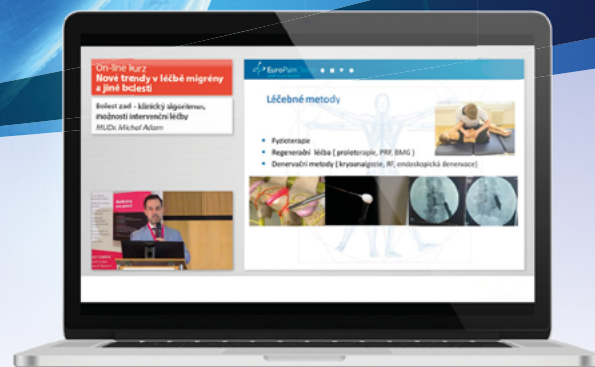
TERMÍN

duben 2023
až březen 2024
dostupný na
online.solen.cz

MEDIÁLNÍ
PARTNER

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství



Nádorová onemocnění po transplantaci ledviny

Anna Novotná, Silvie Rajnochová Bloudíčková

Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí transplantovaných pacientů. Jejich incidence stoupá s dobou od transplantace. Etiologie vzniku nádorového onemocnění je multifaktoriální, kdy se vedle tradičních rizikových faktorů uplatňuje i vliv imunosupresivní léčby a porušený imunitní dohled. K manifestaci nádorového onemocnění může u pacientů po transplantaci dojít v důsledku přenosu od dárce, vznikem de novo či relapsem. Kandidáti transplantace i potencionální dárce musí být pečlivě vyšetřeni k vyloučení aktivního nádorového onemocnění. Akceptace příjemce či dárce s onkologickou anamnézou k transplantaci ledviny je závislá na typu, stadiu a aktuálním restagingu nádorového onemocnění. Léčba nádorového onemocnění po transplantaci ledviny vedle konvenčních terapeutických přístupů zahrnuje i modifikaci imunosupresivní léčby. Součástí potransplantační péče je onkologický screening pacientů vycházející z mezinárodních odborných doporučení (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2009 a národních onkologických doporučení z roku 2023.

Klíčová slova: imunosuprese, ledvina, nádorové onemocnění, screening, transplantace.

Cancer after kidney transplantation

Cancer is the second cause of death in kidney transplant recipients. The incidence increases with the post-transplant period. The etiology is multifactorial; in addition to traditional risk factors, the effects of immunosuppressive treatment and impaired immunosurveillance play a decisive role. Posttransplant cancer can occur as a result of transmission from the donor, de novo or as a relapse. Both transplant candidates and donors must be carefully examined to rule out an active cancer. Eligibility of recipients and donors with a history of cancer depends on the cancer type, stage and current restaging. Along with conventional therapeutic approaches, the post-transplant cancer treatment also includes a modification of immunosuppressive treatment. Post-transplant care includes oncology screening based on the general KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) from 2009 and national oncological recommendations from 2023.

Key words: immunosuppression, kidney, cancer, screening, transplantation.

Úvod

Transplantace ledviny představuje z hlediska mortality, morbidity a kvality života nejlepší metodu léčby pacientů s nezvratným selháním ledvin (ESRD – end-stage renal disease) (1). Každoročně je v České republice v 7 transplantačních centrech provedeno kolem 500 transplantací ledviny, v Evropské unii 23 000 a celosvětově kolem 90 000 (2, 3). Jedná se tedy již o standardní metodu léčby nezvratného selhání ledvin. Transplantace ledviny je spojena s nutností dlouhodobého užívání imunosupresivní terapie, která je asociovaná s řadou nežádoucích účinků, jako jsou infekce, kardiovaskulární a nádorová onemocnění. Nádorová onemocnění spolu s kardiovaskulárními a infekčními onemocněními patří k nejčastějším příčinám úmrtí pacientů s funkčním transplantovaným

orgánem (4). Diagnóza nádorového onemocnění významně zkracuje dobu přežití (medián 2,1 vs. 8,3 let) a zvyšuje riziko úmrtí pacientů po transplantaci ledviny v porovnání s běžnou populací (5). Největší riziko z hlediska úmrtí představují pro pacienty po transplantaci ledviny non-Hodgkinův lymfom, melanom a nádorová onemocnění ledvin (4). Přítomnost nádorového onemocnění po transplantaci ledviny má negativní dopad na kvalitu života a mortalitu pacientů. I přes zlepšující se protinádorovou léčbu zůstává úmrtnost transplantovaných pacientů na nádorová onemocnění vysoká, podmíněná pravděpodobně agresivnějším chováním, časnějším metastazováním, mitigovanou či pozdější klinickou manifestací při imunosupresivní terapii a limitovaný-

mi terapeutickými možnostmi (riziko rejekce transplantované ledviny, nefrotoxicita, dřeňový útlum, komorbidity atd.) (6).

Epidemiologie

Data z roku 2016 z registru ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Australský a Novozélandský registr dialyzovaných pacientů a pacientů po transplantaci ledviny) potvrzují, že incidence nádorových onemocnění stoupá s dobou od transplantace bez ohledu na věk příjemce v době transplantace. Incidence nádorových onemocnění u příjemců ve věku 45–54 let v době transplantace dosahovala 10 let po transplantaci 10 % (7).

Mezi nádory s nejvyšší prevalencí po transplantaci ledviny patří celosvětově nemelanomové nádory kůže, nádory rtu, lymfoproliferativní onemocnění po transplantaci (PTLD – posttransplant lymphoproliferative disease), anogenitální nádory, nádory kolorekta a plic, ve vyšší míře se vyskytuje jinak vzácný Kaposiho sarkom. Naopak vyšší prevalence u pacientů po transplantaci ledviny nebyla zaznamenána u nádoru prsu a prostaty (8).

Dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) z roku 2021 je ročně v České republice nově diagnostikováno přibližně 90 000 nádorových onemocnění, s mírně vyšší incidencí u mužů. K nejčastějším patří nádory kolorekta, plic a prostaty u mužů a nádory prsu u žen. Nádorová onemocnění jsou dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR po kardiovaskulárních chorobách (9).

Etiologie

Etiologie nádorového onemocnění po transplantaci ledviny může být na straně příjemce nebo na straně dárce. Ze strany příjemce může vzniknout de novo, nebo se může jednat o recidivu v případě jeho anamnézy před transplantací. Ze strany dárce může dojít vzácně k jeho přenosu na příjemce. Dochází k němu u 0,01–0,05 % transplantací, ale s rizikem úmrtí až 20 % (10). Nejčastěji přenesené nádory jsou lymfom, melanom, nádor ledviny a plic (11). K přenosu nádorového onemocnění může dojít hematologickou cestou nebo přenosem postiženého orgánu. K minimalizaci rizika přenosu nádorového onemocnění od dárce na příjemce jsou stanovena doporučení KDIGO z roku 2009 k onkologickému screeningu dárce před transplantací (6).

Etiologie vzniku nádorového onemocnění je multifaktoriální. Obecně je přijímáno, že vedle faktorů genetických, tradičních (věk, mužské pohlaví) a expozici onkogenním virům hraje ve vzniku nádorového onemocnění u pacientů po transplantaci zásadní roli dlouhodobá imunosuprese s negativním vlivem na imunitní dohled. Mezi specifické rizikové faktory patří delší doba na dialýze, příčina chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease), vyšší imunologické riziko (PRA – panel reaktivní protilátky). Webster et al. ve své práci již z roku 2007 popsala, že riziko vzniku nádorového onemocnění po transplantaci stoupá s věkem v době transplantace. Pacienti, kteří podstoupí transplantaci ve věku nad 55 let, mají až 3x vyšší absolutní riziko nádorového onemocnění než pacienti mladší 35 let. Oproti běžné populaci stejného věku je však riziko vzniku nádorového onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny mladších 30 let až 10x vyšší, zatímco pacienti transplantovaní ve věku nad 55 let, mají riziko vzniku nádorového onemocnění jen 2–3x vyšší ve srovnání s vrstevníky bez transplantovaného orgánu (12) (Tab. 1). Delší doba na dialýze (více než 4,5 roku) je rizikový faktor vzniku nádorového onemocnění plic, močového traktu a kolorekta (13). Mezi další rizikové faktory patří nádorová onemocnění vedoucí k CKD, jako jsou mnohčetný myelom a nádory ledvin, a to z důvodu možné rekurence (14). Zvýšené riziko nádorového onemocnění močového měchýře mají pacienti léčení před transplantací cyklofosfamidem, např. z důvodu autoimunitní glomerulonefritidy (15). Z „transplantačních“ faktorů se mezi rizikové faktory řadí PRA, tedy vyšší imunologické riziko. Pacienti s vyšším imunologickým rizikem jsou léčení vyššími dávkami imunosupresiv z důvodu vyššího rizika rejekce.

Přítomnost alogenního štěpu je spojena s nutností užívání imunosupresivní terapie, standardně se sestávají z kombinace inhibitoru kalcineurinu (takrolimus/cyklosporin), antimetabolitu (mykofenolové kyseliny) a kortikosteroidu (prednison). Přesný mechanismus efektu imunosupresivní terapie na vznik nádorového onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny není znám, ale imunosupresivní léčba ovlivňuje imunitu pacientů několika způsoby. NK (natural killers) buňky, které jsou součástí nespecifické imunitní odpovědi a ke své aktivaci nepotřebují antigenní stimulaci, hrají roli v protivirové imunitní odpovědi, neboť jsou schopny rozpoznat a zabít napadené buňky.

Tab. 1. Absolutní a relativní riziko nádorového onemocnění je u pacientů po transplantaci ledviny mnohonásobně vyšší ve všech věkových kategoriích v porovnání s obecnou populací (dle ANZDATA z roku 2016; převzato z 4)

Věk v době diagnózy nádorového onemocnění (roky)	Pohlaví	Počet pacientů po transplantaci ledviny	Absolutní riziko vzniku nádorového onemocnění pro pacienty po transplantaci ledviny*	Absolutní riziko vzniku nádorového onemocnění pro obecnou populaci	Relativní riziko**
méně než 35	ženy	1 712	6,5	0,7	9,9 (7,8–12,5)
	muži	2 519	3,7	0,6	6,9 (5,3–8,8)
35–44	ženy	1 926	9,1	2,2	4,2 (3,4–5,2)
	muži	3 035	7,4	1,3	5,8 (4,8–7,0)
45–54	ženy	2 247	15,5	4,7	3,3 (2,8–3,9)
	muži	3 392	11,7	3,5	3,4 (3,0–4,0)
více než 55	ženy	2 111	23,7	9,2	2,6 (2,3–2,9)
	muži	2 857	24,2	13,2	1,9 (1,7–2,1)
všechny věkové kategorie	ženy	5 192	14,3	4,5	3,2 (3,0–3,5)
	muži	7 441	11,6	4,6	2,6 (2,4–2,8)

*vyjádřeno jako počet nádorových onemocnění na 1 000 pacientoroků, ** standardized rate ratio (95% CI)

Bylo prokázáno, že u pacientů po transplantaci ledviny, kteří užívali kalcineurinový inhibitor, je počet NK buněk snížený, je porušena jejich schopnost degranulace a mají sníženou produkci IFN- γ (16). Tímto mechanismem kalcineurinové inhibitory snižují imunitní odpověď proti virům, tedy i proti onkogenním virům. Tuto skutečnost podporuje i fakt, že lymfomy (Epstein-Barrové virus), Kaposiho sarkom (HHV 8 – Human herpes virus 8) a nádory spojené s HPV (Human papilloma virus) infekcí jsou u pacientů po transplantaci ledviny častější než u běžné populace (17) (Tab. 2). Takrolimus dále ovlivňuje expresi TGF- β , čímž podporuje nádorový růst a metastazování. V případě cyklosporinu byla prokázána zvýšená exprese VEGF a TGF- β a zvýšená produkce IL-6 v B lymfocytech ovlivňující jejich aktivitu, čímž přispívá ke zvýšenému riziku vzniku PTLD. Dalším mechanismem, kterým se imunosupresivní terapie může podílet na vzniku nádoru, je akumulace mutací v důsledku porušeného imunitního dohledu. Tento mechanismus se uplatňuje u nádorových onemocnění kůže, kde imunosuprese narušuje schopnost buňky opravit UV světlem indukované poškození DNA (18). Aktuálně však chybí důkaz, že by některý imunosupresivní režim měl větší onkogenní potenciál.

Klinické příznaky a diagnostika

Klinické příznaky jsou obdobné jako u běžné populace. Časné klinické příznaky však mohou být v důsledku imunosupresivní terapie

mitigované, tudíž onemocnění může uniknout včasné diagnóze. Z tohoto důvodu je u transplantovaných pacientů zavedený onkologický screening reflektující obecná doporučení i specifika této populace.

Léčba nádorového onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny

Léčba nádorového onemocnění je multidisciplinární, zahrnující úzkou spolupráci především mezi onkologem a transplantačním nefrologem. Výsledky protinádorové léčby jsou u pacientů po transplantaci ledviny horší bez ohledu na typ nádoru a jeho stadium v době záchytu v porovnání s běžnou populací. Úkolem transplantačního nefrologa je úprava imunosupresivního režimu umožňující onkologickou léčbu s minimalizací rizika rejekce transplantované ledviny. Dle KDIGO doporučení

Tab. 2. Nádorová onemocnění asociovaná s virovou infekcí (převzato z 4)

Virus Epstein-Barrové (EBV)	<ul style="list-style-type: none"> PTLD (posttransplant lymphoproliferative disease)
Lidský herpesvirus 8 (HHV8)	<ul style="list-style-type: none"> Kaposiho sarkom
Lidský papilomavirus (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> Nádorová onemocnění krku a hlavy Nádorová onemocnění děložního čípku Nádorová onemocnění vulvy Nádorová onemocnění penisu
Virus hepatitidy B a C	<ul style="list-style-type: none"> Hepatoceulární karcinom

Tab. 3. Riziko přenosu nádorového onemocnění z dárce na příjemce dle typu nádorového onemocnění (převzato z 22)

Bez rizika přenosu	Benigní nádorová onemocnění
Minimální riziko přenosu (< 0,1 %)	Bazocelulární karcinom Spinoceulární karcinom kůže (bez metastáz) Karcinom in situ kůže (nemelanomový) Karcinom děložního čípku in situ Karcinom hlasivky in situ Solitární papilární karcinom štítné žlázy ($\leq 0,5$ cm) Minimálně invazivní folikulární karcinom štítné žlázy (≤ 1 cm)
Nízké riziko přenosu (0,1–1 %)	(Resekovatelný) solitární renální karcinom, (1–2,5 cm, Fuhrman 1–2) Nádor CNS (WHO stupeň I, II) Primární zralý teratom CNS Solitární papilární karcinom štítné žlázy (0,5–2 cm) Minimálně invazivní folikulární karcinom štítné žlázy (1–2 cm) Anamnéza léčené malignity mimo CNS (před ≥ 5 lety) s $> 99\%$ pravděpodobností vyléčení
Střední riziko přenosu (1–10 %)	Karcinom prsu in situ Karcinom tlustého střeva in situ (Resekovatelný) solitární renální karcinom (T1b (4–7 cm), Fuhrman 1–2, stadium I) Anamnéza léčené malignity mimo CNS (před ≥ 5 lety) s pravděpodobností vyléčení mezi 90–99 %
Vysoké riziko přenosu (> 10 %)	Maligní melanom Karcinom prsu (> stadium 0) Karcinom tlustého střeva (> stadium 0) Choriokarcinom Nádory CNS Leukemie nebo lymfom Anamnéza melanomu, leukemie, lymfomu, malobuněčného plicního/neuroendokrinního karcinomu Jiná anamnéza léčeného zhoubného nádoru jiného než CNS (nevyléčitelného, s pravděpodobností vyléčení < 90 %) Metastatický karcinom Sarkom Nádory plic (stadia I–IV) Renální buněčný karcinom (> 7 cm nebo stadium II–IV) Malobuněčný/neuroendokrinní karcinom Aktivní nádorové onemocnění jinde neuvedené

K dárčovství lze využít orgány od dárce s aktivním nádorovým onemocněním s minimálním rizikem přenosu nebo bez rizika přenosu na příjemce. U nádorových onemocnění s nízkým rizikem přenosu je doporučeno použít orgány k dárčovství pouze v situaci ohrožení života potenciálního příjemce v případě neprovedení transplantace.

U dárce s nádorovým onemocněním se středním a vysokým rizikem přenosu není dárčovství orgánů doporučeno.

CNS – centrální nervový systém, WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

by se imunosuprese měla redukovat u nádorů virové etiologie anebo u pacientů v nízkém riziku rejekce, neboť může snížit potencionální nežádoucí účinky chemoterapie, jako jsou dřeňový útlum či neuropatie (6). Od v minulosti preferované paušální změny imunosuprese z kalcineurinového inhibitoru na mTOR inhibitor se upustilo pro vyšší riziko mortality, s výjimkou rekurujících nemelanomových nádorů kůže, kde byl efekt této změny prokázán (19, 20). Stran managementu imunosupresivní terapie je doporučován individuální přístup s ohledem na imunologické riziko a prognózu pacienta. Změnu imunosupresivní terapie může provádět pouze transplantční nefrolog se znalostí individuálního rizika a benefitu pro daného pacienta.

Prevence nádorového onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny

Onkologický screening dárců orgánů

Riziko přenosu nádorového onemocnění mezi dárcem a příjemcem závisí na typu a stadiu nádorového onemocnění. Odhad rizika přenosu byl definován pro různé druhy nádorových onemocnění. Při posuzování zdravotní způsobilosti dárce využíváme anamnestické údaje, kontroly v Národním onkologickém registru a standardních zobrazovacích metod v rámci indikace dárce. Pro akceptaci či kontraindikaci dárce s anamnézou či záchytem nádorového onemocnění (např. peroperačně) je zásadní zvážit bezpečnost transplantace se snahou vyloučit všechna potencionální rizika na jedné straně a nedostatek orgánů vhodných k transplantacím na straně druhé. Z tohoto důvodu bylo přistoupeno i k rozšíření indikačních kritérií zemřelých dárců orgánů nejen do vyšších věkových kategorií, ale i s anamnézou nádorového onemocnění splňující určitá kritéria (Tab. 3).

Onkologický screening příjemce před transplantací ledviny

Předtransplantační vyšetření vychází z KDIGO doporučení a onkologického screeningu doporučeného pro obecnou populaci v dané zemi (6). Mezi základní vyšetření potenciálních příjemců před zařazením na čekací listinu na transplantaci ledviny patří skiagram hrudníku, sonografie břicha, gynekologické vyšetření, mamografické vyšetření, stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) u mužů nad 50 let věku, popř. PSA/fPSA, test na skryté okultní krvácení, ORL a stomatologické vyšetření, včetně panoramatického snímku chrupu. Cílená vyšetření by měla být provedena pouze u rizikových pacientů. Zahrnují kolonoskopii u pacientů, kteří mají pozitivní test na okultní krvácení pozitivní rodinnou anamnézu stran nádorového onemocnění kolorekta, nebo jsou starší 50 let, dále provedení nízkodavkovanné výpočetní tomografie u pacientů v riziku vzniku nádoru plic (nikotinismus, expozice karcinogenním látkám, chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN), cystoskopii (nikotinismus, anamnéza terapie cyklofosfamidem) a sonografií nativních ledvin (pozitivní rodinná anamnéza renálního karcinomu, polycystóza ledvin, nikotinismus). V případě anamnézy nádorového onemocnění je nutné u pacienta aktualizovat restaging a následně konzultovat onkologa se zkušenostmi s touto problematikou ohledně stanovení potřebné doby remise pro akceptaci k transplantaci, tzv. „cancer free period“. Tato doba by měla být zárukou minimalizace

rizika recidivy po transplantaci. Pro její stanovení je nutná znalost anamnestických údajů nádorového onemocnění, včetně jeho historie, léčby a léčebné odpovědi (Tab. 4).

Onkologický screening pacientů po transplantaci ledviny

Pro příjemce ledviny není doporučován generalizovaný onkologický screening nad rámec screeningu pro obecnou populaci, nýbrž screening individualizovaný, který bere v potaz demografické riziko, individuální riziko, komorbiditu, prognózu a přání pacienta.

KDIGO doporučení se zaměřují na jednotlivé typy nádorových onemocnění (6). Vzhledem k vysoké prevalenci kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny je doporučeno provádět jednou měsíčně samovyšetření a jednou ročně vyšetření dermatologem. Kolorektální nádor se vyskytuje u pacientů po transplantaci ledviny častěji, ale je doporučován screening stejný jako pro obecnou populaci. Podobně je to i s hepatocelulárními nádory a nádory ledvin, které mají u pacientů po transplantaci ledviny sice vyšší incidenci, ale plošný screening není doporučován. Výjimkou jsou pacienti s aditivním preexistujícím rizikovým faktorem pro vznik nádoru ledviny jako polycystóza ledvin nebo tuberózní skleróza.

U žen po transplantaci ledviny je doporučena gynekologická kontrola jednou ročně, včetně odběru na cytologii sliznice děložního čípku. Vakcinaci proti HPV je doporučeno provést před transplantací bez ohledu na věk. Pokud je očkování přerušeno transplantací, lze

Tab. 4. Doporučená doba remise nádorového onemocnění k transplantaci ledviny dle mezinárodních odborných doporučení (KDIGO) z roku 2020 (převzato z 23)

Nádorové onemocnění prsu	časné stadium	minimálně 2 roky
	pokročilé stadium	minimálně 5 let
Kolorektální nádory	Duke A/B	minimálně 2 roky
	Duke C	2–5 let
	Duke D	minimálně 5 let
Nádorové onemocnění močového měchýře	invazivní	minimálně 2 roky
Nádorové onemocnění ledviny	incidentalom (< 3 cm)	není nutné čekat
	časné stadium	minimálně 2 roky
	pokročilé stadium	minimálně 5 let
Nádorové onemocnění dělohy	lokalizovaný	minimálně 2 roky
	invazivní	minimálně 5 let
Nádorové onemocnění děložního čípku	lokalizované	minimálně 2 roky
	invazivní	minimálně 5 let
Nádorové onemocnění plic	lokalizované	2–5 let
Nádorové onemocnění varlat	lokalizované	minimálně 2 roky
	invazivní	2–5 let
Melanom	lokalizovaný	minimálně 5 let
	invazivní	kontraindikace
Nádorové onemocnění prostaty	Gleason ≤ 6	není nutné čekat
	Gleason 7	minimálně 2 roky
	Gleason 8–10	minimálně 5 let
Nádorové onemocnění štítné žlázy – medulární, folikulární/papilární	stadium 1	není nutné čekat
	stadium 2	minimálně 2 roky
	stadium 3	minimálně 5 let
	stadium 4 anaplastické	kontraindikace kontraindikace
Hodgkinův/Non-Hodgkinův lymfom	lokalizovaný	minimálně 2 roky
	pokročilý	minimálně 5 let

Tab. 5. Doporučený základní onkologický screening pacientů po transplantaci ledviny dispenzarizovaných v IKEM

Typ nádorového onemocnění	Vyšetření	Věk pacienta	Frekvence
Kůže	samovyšetření, vyšetření dermatologem	bez ohledu na věk	1x ročně
Plíce	RTG S+P	bez ohledu na věk	1x ročně
Ledviny	UZ břicha	bez ohledu na věk	1x ročně
GIT	UZ břicha, SOK	bez ohledu na věk	1x ročně v případě pozitivní anamnézy kolonoskopie (obvykle à 5 let)
Prostata	PSA	bez ohledu na věk	1x ročně
Prs	MMG, popř. UZ	nad 45 let	à 2 roky
Děloha, adnexa, cervix	gynekologické vyšetření	bez ohledu na věk	1x ročně

GIT – gastrointestinální trakt; IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny; MMG – mamografie; PSA – prostatický specifický antigen; RTG S + P – rentgenologické vyšetření srdce a plíc; SOK – skryté okultní krvácení; UZ – ultrazvuk

ho dokončit 3 měsíce po transplantaci. U vakcinace zahájené po transplantaci je sérokonverze pouze 50–70 % (21). Screening nádorového onemocnění prsu je shodný s obecnou populací, event. lze zvážit jeho zahájení od 40 let věku pacientky. U nádorů prostaty je doporučen screening pomocí PSA. Potransplantační onkologický screening vychází z obecných platných doporučení, ale transplantační centra si jej upravují dle národních onkologických doporučení zohledňující aktuální populační riziko. Algoritmus doporučeného screeningu se tedy mezi centry může lišit (Tab. 5).

LITERATURA

- Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):235-42.
- Domácí i zahraniční statistiky. Koordinační středisko transplantací. [cit. 2023-05-10]. Available from: <https://kst.cz/statistiky/>.
- Estimated number of worldwide kidney transplants in 2021, by region. Data from 2021. Statista. [cit. 2023-05-10]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/398657/kidney-transplants-by-world-region/>.
- Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Aug;14(8):508-520.
- van de Wetering J, Roodnat JJ, Hemke AC, et al. Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: a nested case-control study. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1542-6.
- Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Data from 2009. KDIGO. [cit. 2023-05-10]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/09/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf>.
- ANZDATA 39th Annual Report 2016 (Data to 2015). Data from 2016. ANZDATA. [cit. 2023-05-10]. Available from: https://www.anzdata.org.au/wp-content/uploads/2018/04/c10_cancer_v2.0_20170418.pdf.
- Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, et al. Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May;27(5):1495-504.
- Celková zátěž zhoubnými novotvory v ČR. Data from February 2021. Ústav zdravotnických informací a statistiky. [cit. 2023-05-10]. Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>.
- Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation.* 2012 Dec 27;94(12):1200-7.
- Xiao, D. et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am. J. Transplant.* 2013, 2645–2652.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2140-51.
- Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013 Jan 15;95(1):114-21.
- Vajdic, C. M. et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 296;2823-2831(2006).
- European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71.
- Morteau O, et al. Renal transplant immunosuppression impairs natural killer cell function in vitro and in vivo. *PLoS ONE* 5, e13294 (2010).
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
- Kuschal C, Thoms KM, Boeckmann L, et al. Cyclosporin A inhibits nucleotide excision repair via downregulation of the xeroderma pigmentosum group A and G proteins, which is mediated by calcineurin inhibition. *Exp Dermatol.* 2011;20:795-799.
- Badve SV, Pascoe EM, Burke M, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Clinical Outcomes in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Oct 7;11(10):1845-1855.
- Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation.* 2012 Dec 27;94(12):1200-7.
- Chin-Hong PV, Kwak EJ. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13:189-200.
- Nalesnik MA, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am. J. Transplant.* 2011;1140-1147.
- Clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Data from 2020. KDIGO. [cit. 2023-05-10]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf>.

Závěr

Vzhledem k delšímu přežití pacientů s nezvratným selháním ledvin léčeného transplantací se setkáváme s dlouhodobými komplikacemi, mezi něž patří nádorová onemocnění. Nádorová onemocnění u transplantovaných pacientů mají negativní dopad na jejich kvalitu života, morbiditu, mortalitu a jsou téměř v 10 % příčinou ztráty funkčního štěpu. Pečlivé předtransplantační vyšetření kandidáta transplantace a potransplantační onkologický screening významně přispívá ke snížení rizika manifestace nádorového onemocnění po transplantaci ledviny.

Potrebujeme ešte ergometriu?

Juraj Dúbrava

Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Univerzitná nemocnica Bratislava

Význam ergometrie na diagnostiku ischémie myokardu v ére expanzie zobrazovacích metodík zásadne poklesol. Najväčším problémom je suboptimálna diagnostická presnosť, predovšetkým neuspokojivá senzitivita. Významným negatívom je vysoký podiel nevýpovedných testov a nižšia diagnostická hodnota u žien. Európska kardiologická spoločnosť odporúča preferovať na diagnostiku obštrukčnej koronárnej artériovej choroby (KACH) zobrazovacie metodiky. Ergometriu možno zvážiť ako alternatívny test na potvrdenie, resp. vylúčenie KACH, ak nie sú dostupné neinvazívne alebo invazívne zobrazovacie metodiky. Odlišné stanovisko majú americké kardiologické spoločnosti ACC/AHA, podľa ktorých možno použiť ergometriu ako iniciálne vyšetrenie u pacientov s bolesťou na hrudníku s intermediárnym rizikom bez známej KACH. Ergometria má naďalej významnú pozíciu pri manažmente asymptomatických chlopňových chýb. V prehľadovej práci prezentujeme indikácie a limitácie ergometrie, postavenie v reálnej praxi a možnú budúcnosť ergometrie.

Kľúčové slová: CT koronárna angiografia, ergometria, ischémia myokardu, koronárna artériová choroba, zobrazovacie metodiky.

Do we still need an exercise ECG?

The importance of exercise ECG for the diagnosis of myocardial ischaemia has fundamentally decreased in the era of advanced cardiac imaging techniques. The biggest problem is suboptimal diagnostic accuracy, especially unsatisfactory sensitivity. A significant limitation is the high proportion of inconclusive tests and the lower diagnostic accuracy in women. The European Society of Cardiology prefers non-invasive functional imaging or coronary computed tomography angiography for diagnosing obstructive coronary artery disease (CAD). Exercise ECG may be considered as an alternative test to rule-in or rule-out CAD when other non-invasive or invasive imaging methods are not available. American College of Cardiology and American Heart Association on the other hand continue to recommend exercise ECG as an initial examination for intermediate-risk patients with acute chest pain and no known CAD for the diagnosis of myocardial ischemia. Exercise ECG still has an important position in the management of patients with asymptomatic valvular diseases. In an overview, we present the indications and limitations of exercise ECG, its real-world position, and the possible future of exercise ECG.

Key words: coronary artery disease, coronary computed tomography angiography, exercise ECG, imaging tests, myocardial ischaemia.

Úvod

Prvé publikované práce o záťažovej elektrokardiografii (EKG), resp. ergometrii na detekciu ischémie myokardu, pochádzajú spred 70 rokov (1). Prvým metodologickým štandardom ergometrie bol Bruceov protokol z roku 1956 (2).

Do 80-tych rokov 20. storočia bola ergometria absolútne dominantnou neinvazívnou diagnostickou metódou koronárnej artériovej choroby (KACH). Vtedy sa senzitivita neinvazívnej diagnostiky ischémie

myokardu zlepšila zavedením rádionuklidového zobrazenia perfúzie myokardu, t.j. SPECT (single-photon emission computerized tomography), hoci za cenu radiačnej záťaže. Od 90-tych rokov 20. storočia sa začala používať záťažová echokardiografia (ECHOKG). V posledných 15 rokoch zaznamenala výrazný progres CT koronárna angiografia (CTCA) (3). Dôsledkom je evidentný pokles záujmu o ergometriu, koronovaný výrazným oslabením pozície tejto metodiky podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2019 (4).

Aké je postavenie ergometrie v ére expanzie vyspelých zobrazovacích metód? Ide o labuti pieseň alebo môže ergometria dúfať v comeback?

Neinvazívna diagnostika ischémie myokardu

Metódy neinvazívnej diagnostiky ischémie myokardu možno klasifikovať na funkčné a anatomicke (4). Pri funkčnej diagnostike ide o detekciu abnormalít: a) EKG (ergometria), b) kinetiky stien ľavej komory (záťažová ECHOKG, záťažová MRI [magnetická rezonancia srdca]), c) perfúzie myokardu ľavej komory (záťažová SPECT, záťažová PET [pozitronová emisná tomografia]), myokardiálna kontrastná ECHOKG, kontrastná MRI. Pri anatomickej diagnostike (CTCA) ide o koronárnu luminografiu.

Logickou otázkou je, ktoré vyšetrenie voliť u ktorého pacienta. Kritériami voľby sú pretestová pravdepodobnosť (PTP) obštrukčnej KACH, charakteristiky pacienta, lokálna dostupnosť metódik a lokálna expertíza (4).

Zvlášť treba zdôrazniť význam PTP obštrukčnej KACH. PTP sa v praxi často zanedbáva, hoci je to užitočný a jednoduchý nástroj na odfiltrovanie pacientov, u ktorých je prínos neinvazívnych diagnostických testov minimálny. PTP je daná vekom, pohlavím a charakterom bolesti na hrudníku (typická anginózna bolesť, atypická bolesť a neanginózna bolesť) (4). Neinvazívne testy na diagnostiku obštrukčnej KACH sú najprínosnejšie pri PTP > 15 %, možno ich zväziť u pacientov s PTP 5 – 15 %, ak sú prítomné modifikátory, zvyšujúce PTP, a najmenej sú indikované pri nízkej PTP < 5 % (5).

Typická angina pectoris (AP) spĺňa všetky kritériá: 1. zvieravý dyskomfort na prekordiu, v krku, čeľustiach, ramene alebo paži, 2. indukcia telesnou záťažou, 3. ústup v pokoji alebo do 5 min. po s.l. nitráte. Atypická AP spĺňa 2 z uvedených kritérií. Neanginózna bolesť spĺňa ≤ 1 kritérium (4).

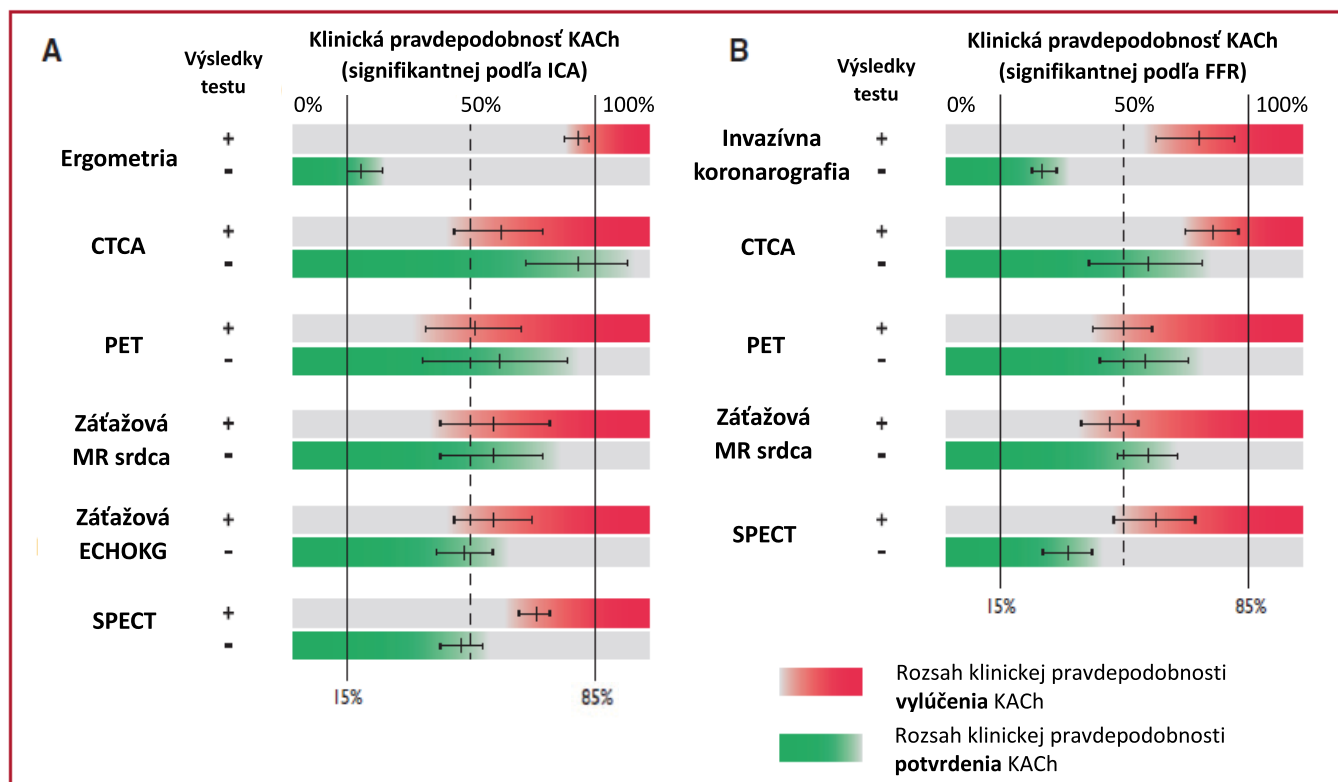
Modifikátory znižujú alebo zvyšujú PTP obštrukčnej KACH. PTP znižujú normálny nález pri ergometrii a absencia koronárneho calcia na CT (Agatstonovo skóre = 0). PTP zvyšujú rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (hyperlipoproteinémia, diabetes mellitus, artériová hypertenzia, fajčenie, rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení), pokojové zmeny EKG (abnormálna vlna Q, významné zmeny segmentu ST/vln T), dysfunkcia ľavej komory (sugestívna pre KACH), koronárne kalcium na CT.

Na obrázku 1 je rozsah klinickej pravdepodobnosti vylúčenia, resp. potvrdenia obštrukčnej KACH jednotlivými diagnostickými metódikami. Zobrazovacie záťažové metodiky sú senzitivnejšie ako ergometria, pretože perfúzne abnormality myokardu a poruchy kinetiky sa v ischemickej kaskáde objavujú skôr ako zmeny EKG.

Podľa ESC existujú u pacienta so suspektným chronickým koronárnym syndrómom 3 diagnostické scenáre:

- pri vysokej klinickej pravdepodobnosti ischémie myokardu a pravdepodobnej koronárnej revaskularizácii sa preferenčne odporúča neinvazívna funkčná diagnostika ischémie,
- pri nízkej klinickej pravdepodobnosti ischémie myokardu sa preferenčne odporúča CTCA. Využíva sa tak vysoká negatívna prediktívna hodnota CTCA,

Obr. 1. Klinická pravdepodobnosť vylúčenia, resp. potvrdenia obštrukčnej koronárnej artériovej choroby (upravené podľa 4)



Vľavo je ako referenčná metodika anatomicke hodnotenie pomocou invazívnej koronarografie (A). Vpravo je ako referenčná metodika funkčné hodnotenie pomocou FFR (frakčná prietoková rezerva) (B). CTCA – CT koronárna angiografia, ECHOKG – echokardiografia, KACH – koronárna artériová choroba, MR – magnetická rezonancia, PET – pozitronová emisná tomografia, SPECT – perfúzna scintigrafia myokardu

■ invazívna koronarografia sa odporúča pri vysokej klinickej pravdepodobnosti ischémie myokardu a ťažkom anginóznom syndróme, rezistentnom na farmakoterapiu, typickej angine pectoris pri nízkej intenzite záťaže a pri dysfunkcii ľavej komory, suspektnej pre KACH (4).

Ak je CTCA nediagnostická alebo sa pri nej zistí KACH nejasného funkčného významu, ESC odporúča následne realizovať funkčnú zobrazovaciu diagnostiku ischémie myokardu (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazov B) (4). ESC odporúča preferovať zobrazovacie záťažové testy oproti ergometrii.

Limitácie ergometrie

Ergometria má mnoho pozitív a negatív (tabuľka 1). Najväčší problém je suboptimálna validita metodiky, predovšetkým neuspokojivá senzitivita. V štúdií SCOT-HEART Trial u 3 283 koronarografovaných pacientov bola senzitivita ergometrie len 39 % a špecificita 91 % (6). Maffei a spol. vykonali CTCA a ergometriu u 177 pacientov s nízkou až intermediárnou PTP KACH. Všetci mali ako referenčný štandard pre KACH koronarografiu. Pozitívna prediktívna hodnota CTCA a ergometrie pre obštrukčnú KACH bola 92,9 % vs. 8,7 %, negatívna prediktívna hodnota bola 100 % vs. 64,1 % (7). Zhoda medzi CTCA a ergometriou bola slabá, len 21 % (7).

Yin a spol. vykonali metaanalýzu 7 štúdií na diagnostiku KACH pomocou CTCA a ergometrie. Senzitivita CTCA a ergometrie boli 98 % (95 % CI [konfidenčný interval] 95 – 99 %) vs. 66 % (95 % CI 59 – 72 %). Špecificita bola 84 % (95 % CI 81 – 87 %) vs. 75 % (95 % CI 71 – 79 %) (8).

Ergometria má inferiórny diagnostický význam v porovnaní so zobrazovacími metodikami a má len limitovanú kapacitu na vylúčenie/potvrdenie obštrukčnej KACH (4). Naproti tomu senzitivita zobrazovacích metodík (SPECT, MRI, CTCA) je 80 – 90 % (9). CTCA má oproti ergometrii významne lepší benefit na predikciu veľkých kardiálnych príhod (MACE) v populácii s intermediárnym až vysokým rizikom (10), ako aj v populácii s nízkym až intermediárnym rizikom (11).

Významným negatívom ergometrie je vysoký podiel nevyhodnotených testov. Lau a spol. vykonali CTCA a ergometriu u 346 pacientov s bolesťou na hrudníku a intermediárnym rizikom. Ergometria bola nejednoznačná až u 54 % pacientov. Pritom u 20 % pacientov s nejedno-

značnou ergometriou bola prítomná obštrukčná KACH podľa CTCA (12). Analogicky Poldervaart a spol. zistili až 50 % inkonzistentných ergometrií. Na druhej strane, až 50 % pozitívnych ergometrií u pacientov s intermediárnym aj vysokým rizikom bolo falošne pozitívnych (13). Znáмым hendikepom ergometrie je významne nižšia diagnostická hodnota u žien ako u mužov. Senzitivita aj špecificita u žien sú len priemerné – 61 %, resp. 70 % (14). Akil a spol. zistili v súbore 1 021 pacientov významne nižšiu senzitivitu ergometrie u žien, ako u mužov (48 % vs. 70 %) pri porovnateľnej špecificite (67 % vs. 64 %). Ako referenčnú metódu použili myokardiálnu perfúziu scintigrafii (15). Nižšia diagnostická presnosť ergometrie u žien asi súvisí aj so všeobecne nižšou telesnou výkonnosťou žien a nižšou mierou dosiahnutia adekvátnej záťaže pri vyšetrení (4). Ergometria u žien má aj vyššiu mieru falošnej pozitivity, najmä vo zvodoch II, III, aVF, V5-6. Príčina nie je definitívne jasná (3). Niektorí autori však zistili rovnakú mieru falošnej pozitivity u žien aj mužov. Napríklad Fitzgerald a spol. prezentovali falošnú pozitívnu identicky u 19 % žien aj mužov v súbore 3 000 následných pacientov s negatívnou záťažovou ECHOKG, ktorú použili ako referenčnú metódu (16). Po zohľadnení limitácií ergometrie odporúča ESC na iniciálnu diagnostiku obštrukčnej KACH zobrazovacie metodiky (4). Ergometriu možno zvážiť ako alternatívu, ak zobrazovacie metodiky nie sú dostupné.

Indikácie ergometrie

Dominantnou indikáciou ergometrie vždy bola diagnostika ischémie myokardu, resp. KACH. Do roku 2019 bola pozícia ergometrie v tejto indikácii veľmi silná. Podľa odporúčaní ESC z roku 2013 bola v triede I (17). Ergometria sa odporúčala ako iniciálny test na diagnostiku stabilnej KACH pri angine pectoris a intermediárnej pravdepodobnosti KACH u pacientov bez antiischemickej terapie. V aktuálne platnej verzii odporúčaní ESZ z roku 2019 však došlo k dramatickému oslabeniu pozície ergometrie so zhoršením triedy odporúčaní až o 2 úrovne. Takýto pokles je v odporúčaníach ESC veľmi zriedkavý. Indikačná trieda klesla z I na IIb, čo znamená odklon od vyšetrenia (4). Ergometriu možno aktuálne zvážiť v triede IIb ako alternatívny test na potvrdenie/vylúčenie KACH, ak iné neinvazívne alebo invazívne testy nie sú dostupné. Ergometria sa teda už neodporúča ako iniciálne vyšetrenie pri suspekcii KACH. U pacientov so známou a liečenou KACH sa odporúča na hodnotenie

Tab. 1. Pozitíva a negatíva ergometrie

Pozitíva	Negatíva
Jednoduché a bezpečné vyšetrenie	Limitovaná senzitivita a špecificita
Dlhoročné skúsenosti	Významne nižšia diagnostická hodnota u žien
Dobrá dostupnosť	Vysoký podiel nediagnostických testov
Nízke náklady	Slabá pozícia podľa odporúčaní ESC pre diagnostiku chronického koronárneho syndrómu
Absencia radiačnej záťaže	Výlučne funkčná informácia
	Absencia anatomickej informácie o rozsahu a lokalizácii ischémie
	Nepoužiteľnosť pri preexistujúcich zmenách repolarizácie* a fibrilácii predsiení
	Nepoužiteľnosť pri vylučujúcich komorbiditách**
	Veľmi nízka úhrada výkonu***

*blokáda ľavého ramienka, hypertrofia ľavej komory s preťažením, komorová preexcitácia, depresie segmentu ST na pokojovom EKG $\geq 0,05$ mV, liečba digitalisom

**krehký habitus, ťažká obezita (BMI > 40 kg/m²), periférne artériové okluzívne ochorenie, pokročilá chronická obštrukčná choroba pľúc, neurologické a ortopedické limitácie, neschopnosť dosiahnuť záťaž aspoň 5 METs (metabolický ekvivalent záťaže)

***na Slovensku, ESC – Európska kardiologická spoločnosť

kontroly symptómov a ischémie tiež len v triede IIb. V triede I ju možno aktuálne použiť len na hodnotenie tolerancie záťaže, symptómov, arytmií alebo reakcie tlaku krvi u vybraných pacientov (4).

Je zaujímavé, že americké mienkotvorné spoločnosti majú odlišný postoj k indikácii ergometrie ako ESC. Podľa aktuálnych odporúčaní American College of Cardiology a American Heart Association (ACC/AHA) z roku 2021 je ergometria indikovaná u pacientov s intermediárnym rizikom, akútnou bolesťou na hrudníku a bez známej KACH v triede I, úroveň dôkazov B-NR (NR = dôkazy z nerandomizovaných štúdií). Na rovnakú úroveň kladú tieto odporúčania záťažovú ECHOKG, záťažovú myokardiálnu perfúziu PET/SPECT a záťažovú MRI (18). Toto stanovisko je iste motivované aj tým, že nižšie ekonomické náklady na „stupňovitú“ diagnostiku (t.j. iníciaľná ergometria + p. p. následne zobrazovacie metodiky) môžu kompenzovať zníženú diagnostickú presnosť ergometrie (18).

Podľa ACC/AHA je senzitivita a špecificita ergometrie na diagnostiku KACH limitovaná (60 – 77 %), avšak napriek tomu je užitočným prognostickým nástrojom (18). Napríklad v štúdiu WOMEN, do ktorej bolo zaradených 824 symptomatických žien, bola ergometria rovnako efektívna na predikciu 2-ročného rizika koronárnych príhod, ako záťažová myokardiálna perfúzia SPECT (2,0 % vs. 2,3 %) (19).

V tabuľke 2 sú sumárne uvedené indikácie ergometrie pri chronickom koronárnom syndróme, resp. bolesti na hrudníku.

Menej častou indikáciou ergometrie sú chlopňové chyby. Ide predovšetkým o asymptomatickú ťažkú aortálnu stenózu, kde cieľom ergometrie je demaskovanie symptómov. Intervenčné riešenie ťažkej asymptomatickej aortálnej stenózy sa odporúča u pacientov s indukciou symptómov počas záťaže (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazov C). Intervencia sa má zväziť u týchto pacientov pri pretrvávajúcom poklese systolického TK počas záťaže > 20 mmHg (IIa/C) (20). Treba zdôrazniť, že samotný EKG záznam nepredstavuje indikáciu na intervenčné riešenie týchto pacientov. V tabuľke 3 je uvedený manažment aortálnej stenózy podľa ergometrického nálezu.

U hranične symptomatických pacientov so závažnou aortálnou regurgitáciou, ktorí nespĺňajú indikačné kritériá na náhradu chlopne (t.j. LVESD [enddiastolický priemer ľavej komory] > 50 mm, resp. > 25 mm/m² BSA [povrch tela] u pacientov s malým BSA, resp. EFLK [ejekčná frakcia ľavej komory] ≤ 50 %), sa odporúča „liberálny prístup“ k ergometrii na identifikáciu symptómov (20). Rovnako sa odporúča vykonať ergometriu u asymptomatických pacientov s významnou mitrálnou stenózou (MVA [plocha ústia] ≤ 1,5 cm²), bez vysokého rizika embolizácie alebo hemodynamickej dekompenzácie. Vysoké tromboembolické riziko je definované ako anamnéza systémovej embolizácie, denzný spontánny echokонтраст ľavej predsene alebo novovzniknutá fibrilácia predsiení. Vysoké riziko hemodynamickej dekompenzácie je definované ako systolický tlak krvi v a. pulmonalis v pokoji > 50 mm Hg, potreba veľkej nekardiálnej chirurgie

Tab. 2. Indikácie ergometrie pri chronickom koronárnom syndróme, resp. bolesti na hrudníku

Indikácia	Odborná spoločnosť	Odporúčanie	Trieda odporúčania	Úroveň dôkazov
Bolesť na hrudníku	AHA/ACC 2021 (18)	U pacientov s intermediárnym rizikom a akútnou bolesťou na hrudníku bez známej KACH, sú na diagnostiku ischémie myokardu užitočné ergometria, záťažová ECHOKG, záťažová myokardiálna perfúzia PET/SPECT alebo záťažová MRI	I	B-NR
Chronický koronárny sy	ESC 2019 (4)	Ergometria sa odporúča na hodnotenie záťažovej tolerancie, symptómov, arytmií, reakcie TK a rizika príhod u selektovaných pacientov	I	C
Chronický koronárny sy	ESC 2019 (4)	Ergometriu možno zväziť ako alternatívny test na potvrdenie, resp. vylúčenie KACH, ak nie sú dostupné neinvazívne alebo invazívne zobrazovacie metodiky	IIb	B
Chronický koronárny sy	ESC 2019 (4)	Ergometriu možno zväziť u liečených pacientov na hodnotenie kontroly symptómov a ischémie	IIb	C
Chronický koronárny sy	ESC 2019 (4)	U asymptomatických dospelých (vrátane dospelých so sedavým štýlom života, zvažujúcich začatie intenzívnych záťažových programov) možno zväziť ergometriu na hodnotenie KV rizika, najmä ak ide o hodnotenie non-EKG markerov, ako je záťažová kapacita	IIb	C

ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, ECHOKG – echokardiografia, ESC – European Society of Cardiology, KACH – koronárna artériová choroba, KV – kardiovaskulárny, PET – pozitronová emisná tomografia, SPECT – single-photon emission computed tomography, MRI – magnetická rezonancia srdca, NR – nerandomizované štúdie, sy – syndróm, TK – tlak krvi

Tab. 3. Manažment aortálnej stenózy podľa ergometrického nálezu

Odborná spoločnosť	Odporúčanie	Trieda odporúčania	Úroveň dôkazov
ESC 2021 (20)	Intervencia sa odporúča u asymptomatických pacientov s ťažkou aortálnou stenózou a dôkazom symptómov pri ergometrii	I	C
ESC 2021 (20)	Intervencia sa má zväziť u asymptomatických pacientov s ťažkou aortálnou stenózou a pretrvávajúcim poklesom TK počas ergometrie (> 20 mm Hg)	IIa	C
ESC 2021 (20)	Intervencia sa má zväziť u asymptomatických pacientov s ťažkou aortálnou stenózou, EFLK > 55 % a normálnou ergometriou, ak je nízke procedurálne riziko a je splnená ≥ 1 podmienka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ veľmi ťažká aortálna stenóza (stredný gradient ≥ 60 mm Hg alebo $V_{max} > 5$ m/s) ▪ ťažká kalcifikácia chlopne (ideálne hodnotená pomocou CT) a progresia $V_{max} > 0,3$ m/s/rok ▪ výrazne zvýšené hladiny NP (≥ 3-násobok normy podľa veku a pohlavia), potvrdené opakovaným meraním a bez iného vysvetlenia 	IIa	B

CT – počítačová tomografia, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory, ESC – European Society of Cardiology, NP – natriuretické peptidy, TK – tlak krvi

alebo želanie gravidity. Ak sa pri záťaži indukujú symptómy, je indikované intervenčné riešenie mitrálnej stenózy (20).

Odporúčania ESC uvádzajú, že u asymptomatických pacientov s chlopňovými chybami je ergometria bezpečná a užitočná (20). Bohužiaľ sa v „chlopňových indikáciách“ vykonáva zriedka (21).

Ergometria v reálnej praxi

V súčasnosti je evidentný pokles záujmu o ergometriu na diagnostiku ischémie myokardu. Dôvodom sú najmä: 1. limitovaná validita metodiky (najmä senzitivita), 2. výlučne funkčná informácia o ischémii myokardu bez anatomickej koronárnej informácie, 3. zlepšujúca sa dostupnosť a kvalita senzitivnejších zobrazovacích záťažových metodík (SPECT, záťažová ECHOKG) a najmä CTCA (3).

Ergometria má podľa aktuálnych odporúčaní mienkotvorných kardiologických spoločností významne lepšiu pozíciu v Amerike (18), ako v Európe (4).

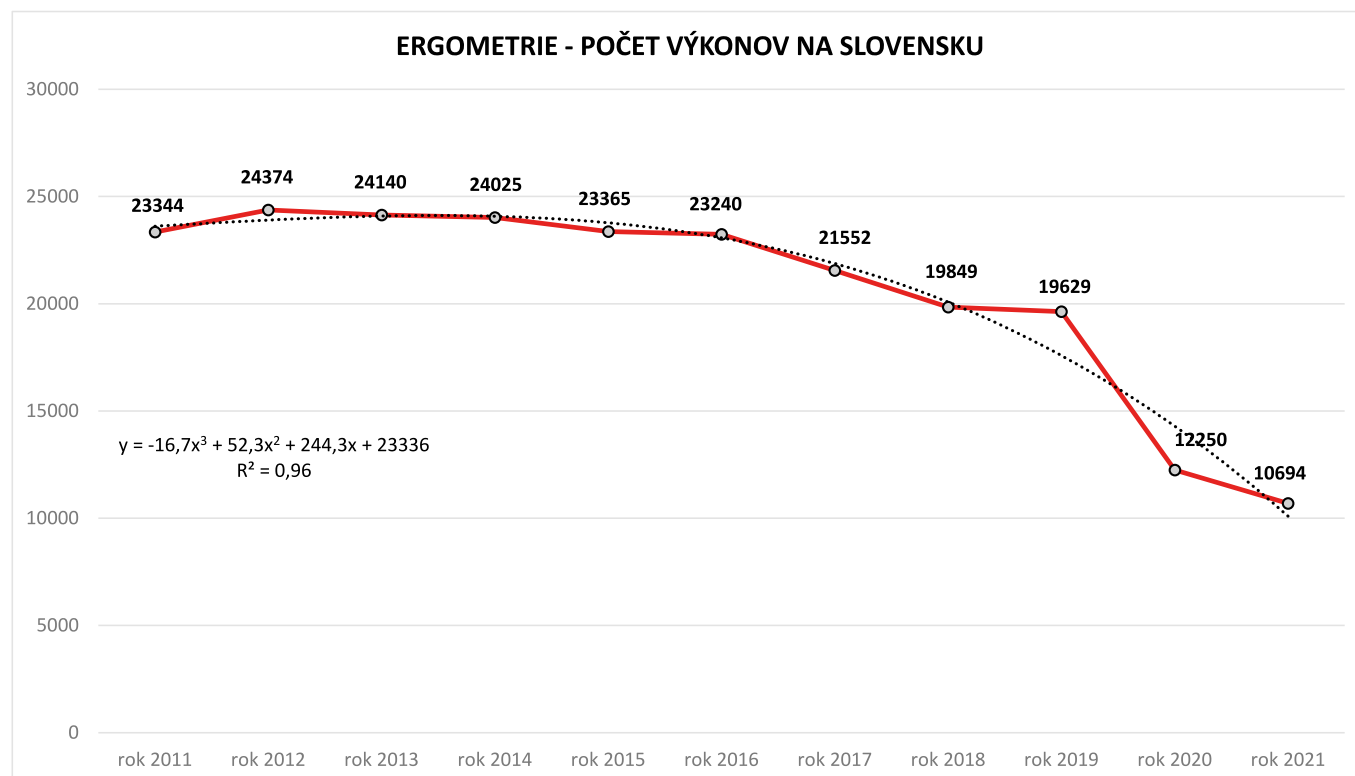
Na obrázku 2 je celkový počet ergometrických vyšetrení vykázaných poskytovateľmi na Slovensku na úhradu zdravotným poisťovním (z.p.) v rokoch 2011 – 2021. Počet ergometrií kontinuálne klesá od r. 2013. Oproti maximu r. 2012 výrazne klesol ich počet r. 2021 o 56 %. Prepad počtu vyšetrení iste nebol daný len infekciou COVID-19 (2020 – 2021), lebo sa začal už od r. 2017. Za hlavné príčiny poklesu záujmu o ergometriu na Slovensku považujeme: 1. zásadné oslabenie pozície ergometrie podľa odporúčaní ESC z r. 2019 (4), 2. výrazný vzostup záujmu o CTCA, 3. extrémne nízke platby za ergometriu (priemerná úhrada v jednotlivých z.p. roku 2021 6,10 – 6,20 €) (22).

Z hľadiska korektnosti treba uviesť, že potenciál ergometrie sa v praxi nie vždy úplne využíva. Klinici často hodnotia ergometriu pri diagnostike ischémie len kvalitatívne: áno/nie. Metodika pritom ponúka aj iné významné parametre: objektivizácia symptómov, diferenciálna diagnostika dyspnoe (ako ekvivalent anginy pectoris), hodnotenie záťažovej kapacity, reakcie tlaku krvi, indukcie arytmií, chronotropnej kompetencie, zotavovacej doby srdcovej frekvencie. Možno ju použiť aj na hodnotenie efektu liečby KACH a na stanovenie vhodnej miery záťaže pri rehabilitačných programoch kardiakov. Ergometria môže byť nápomocná pri selekcii pacientov so zvýšeným rizikom kardiálnej mortality – ide o pacientov so vznikom depresii segmentu ST a symptómov (anginy pectoris alebo dyspnoe) už pri nízkej záťaži, pacientov s nízkou záťažovou kapacitou, komplexnými komorovými arytmiami a abnormálnou reakciou tlaku krvi (23).

Užitočnú a často prehliadanú informáciu poskytujú záťažou indukované elevácie segmentu ST vo zvide aVR. Sú síce zriedkavé, ale majú dobrú senzitivitu a špecifickosť pre významnú stenózu hlavného kmeňa a ostiálnu stenózu r. interventricularis anterior (75 %, resp. 81 %) (24). Záťažou indukované elevácie segmentu ST majú vo všeobecnosti veľmi nízku prevalenciu. V súbore 14 941 ergometrií u pacientov s bolesťou na hrudníku bez prekonaného infarktu myokardu bola len 0,78 %. Elevácie však mali veľmi silnú prediktívnu hodnotu 95 % pre ťažkú stenózu zodpovedajúcej koronárnej artérie (25).

Ergometria by mohla mať podľa odporúčaní ESC väčší priestor pri stanovovaní postupu u asymptomatických (alebo hranične symptomatických) pacientov so závažnými chlopňovými chybami (20).

Obr. 2. Početnosť ergometrických vyšetrení na Slovensku v rokoch 2011–2021 (upravené podľa 22)



Bodykovaná línia je polynommická trendová spojnica 3. stupňa, x – poradový rok sledovaného obdobia (napr. rok 2021 má poradové číslo 1, rok 2022 má poradové číslo 2, ...), y – počet výkonov, R^2 – koeficient determinácie

Budúcnosť ergometrie

Je pravdepodobné, že záujem o ergometrickú diagnostiku ischémie myokardu bude v ekonomicky vyspelých krajinách naďalej klesať na úkor vzostupu záujmu o CTCA. Je možné, že pokles sa zastaví na úrovni pretrvávajúceho plateau. Odlišná situácia bude v low-income krajinách, kde bude ergometria naďalej zohrávať významnejšiu úlohu (3). Je otázne, či by mohla ergometria pro futuro zažiť renesanciu ako súčasť tzv. hybridnej diagnostiky KACH. CTCA (\pm FFR [frakčná prietoková rezerva]) dokáže identifikovať len epikardiálnu KACH. Mnoho symptomatických pacientov má však ischémiu bez obštrukčnej epikardiálnej KACH. Týchto pacientov možno identifikovať len funkčným testom a nie pomocou CTCA, resp. stimuláciou hyperémie pri FFR. U nich by mohla byť vhodná hybridná diagnostika: kalciové skóre na detekciu koronárnej aterosklerózy + ergometria na diagnostiku ischémie. Ide o koncept anatomickej a funkčnej diagnostiky KACH (3). V literatúre sa pre tento koncept používa aj termín „calcium treadmill test“. Výhodou vyšetrenia samotného kalciového skóre je veľmi nízka radiačná záťaž (< 2 mSv). Kalciové skóre < 100 je asociované s veľmi nízkou pravde-

podobnosťou indukovateľnej ischémie. Naproti tomu kalciové skóre ≥ 400 výrazne zvyšuje pravdepodobnosť ischémie myokardu (26). Hybridná metodika „calcium treadmill test“ by mohla slúžiť ako filter pred náročnejšou a zatažujúcejšou anatomickou diagnostikou (CTCA, resp. priamo koronárna angiografia) (3).

Podľa aktuálne platných odporúčaní ESC možno predpokladať, že si ergometria udrží svoju pozíciu v rozhodovacom procese pri manažmente asymptomatických chlopňových chýb.

Záver

Význam ergometrie na diagnostiku ischémie myokardu v ére expanzie zobrazovacích metodík zásadne poklesol. ESC odporúča na diagnostiku obštrukčnej KACH preferovať zobrazovacie metodiky oproti ergometrii (4). Ergometriu možno zvážiť ako alternatívny test na potvrdenie, resp. vylúčenie KACH, ak nie sú dostupné neinvazívne alebo invazívne zobrazovacie metodiky (aj to len v triede IIb). Ergometria má naďalej významnú pozíciu pri manažmente asymptomatických chlopňových chýb.

LITERATÚRA

1. Leeds MF, Kroopf SS. The exercise test in electrocardiography; detection of coronary artery diseases. *Calif Med.* 1953;79(1):36-39.
2. Bruce RA. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1956;25(4):321-326.
3. Ananthasubramaniam G, Ananthasubramaniam K. Stress electrocardiography testing in coronary artery disease: Is it time for its swan song or to redefine its role in the modern era? *Indian Heart J.* 2022;74(2):81-85.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.
5. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(11):1198-1207.
6. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):920-928.
7. Maffei E, Seitun S, Martini Ch, et al. CT coronary angiography and exercise ECG in a population with chest pain and low-to-intermediate pre-test likelihood of coronary artery disease. *Heart.* 2010;96(24):1973-1979.
8. Yin X, Wang J, Zheng W, et al. Diagnostic performance of coronary computed tomography angiography versus exercise electrocardiography for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac, Dis.* 2016;8(7):1688-1696.
9. van der Wall EE. The exercise ECG: still a useful exercise? *Neth Heart J.* 2009;17(2):47.
10. Lee SE, Cho I, Hong GR, et al. Differential Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography in Relation to Exercise Electrocardiography in Asymptomatic Subjects. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(4):244-252.
11. Kim KH, Jeon KN, Kang MG, et al. Prognostic value of computed tomographic coronary angiography and exercise electrocardiography for cardiovascular events. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5):880-90.
12. Lau GTE, Wei H, Wickham J, et al. The Significance of Equivocal Exercise Treadmill ECG for Intermediate Risk Chest Pain Assessment – Insight From Coronary CT Angiography Data. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1):50-57.
13. Poldervaart JM, Six AJ, Backus BE, et al. The predictive value of the exercise ECG for major adverse cardiac events in patients who presented with chest pain in the emergency department. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(4):305-312.
14. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):660-666.
15. Akil S, Hedén B, Pahlm O, et al. Gender aspects on exercise-induced ECG changes in relation to scintigraphic evidence of myocardial ischaemia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(5):798-807.
16. Fitzgerald BT, Scalia WM, Scalia GM. Female False Positive Exercise Stress ECG Testing - Fact Versus Fiction. *Heart Lung Circ.* 2019;28(5):735-741.
17. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
18. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):2218-2261.
19. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation.* 2011;124:1239-1249.
20. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
21. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation.* 2019;140(14):1156-1169.
22. Dúbrava J. Časové trendy záťažovej a zobrazovacej kardiologickej diagnostiky na Slovensku v rokoch 2011-2021. Časť I. *Cardiology Lett* 2022;32(5-6):276-283.
23. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1889-898.
24. Uthamalingam S, Zheng H, Leavitt M, et al. Exercise-induced ST-segment elevation in ECG lead aVR is a useful indicator of significant left main or ostial LAD coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):176-186.
25. Murphy JC, Scott PJ, Shannon HJ, et al. ST elevation on the exercise ECG in patients presenting with chest pain and no prior history of myocardial infarction. *Heart.* 2009;95(21):1792-7.
26. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation.* 2009;119(22):e561-87.

Malnutrice u chronického jaterního onemocnění

Marie Ryšánková, Marek Šatný

IV. interní klinika – gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, 1. lékařská fakulta UK

Malnutrice je častým jevem u pokročilého chronického jaterního onemocnění negativně ovlivňující prognózu pacientů stran morbidity i mortality. Etiopatogeneze je multifaktoriální a zahrnuje nedostatečný příjem potravy, malabsorpci, alteraci metabolismu směrem ke katabolismu a zvýšený energetický výdej. V diagnostice se užívají pečlivý odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, laboratorní odběry, základní biometrická měření, funkční svalové testy a stále častěji též CT vyšetření stanovující množství svalové hmoty. V terapii hrají roli dostatečný příjem základních živin, minerálů a mikronutrientů, kterého lze dosáhnout úpravou diety, perorálními nutričními suplementy či sondovou enterální výživou. Ve vybraných případech může být nutná parenterální nutriční podpora. Cílem tohoto článku je shrnout současné poznatky o patogenezi malnutrice u populace pacientů s chronickým jaterním onemocněním a poskytnout přehled doporučených metod diagnostiky a léčby.

Klíčová slova: malnutrice, jaterní cirhóza, biometrie, sarkopenie, GLIM kritéria, nutriční intervence.

Malnutrition in chronic liver disease

Malnutrition is common in advanced chronic liver disease (ACLD) negatively affecting both patient morbidity and mortality. Etiopathogenesis is multifactorial and includes insufficient food intake, malabsorption, metabolism alteration towards catabolism and increased energy expenditure. The diagnostic process involves conscientious history taking, basic biometric measurements, functional muscle tests, and with increasing significance also core muscle mass assessment using CT scan. Therapy consists of sufficient nutrients, minerals and micronutrients intake which can be achieved by increased oral intake or using enteral or parenteral nutrition. The aim of this article is to summarize the current knowledge regarding pathogenesis, diagnostics and therapy methods of malnutrition in the specific population of patients with chronic liver disease.

Key words: malnutrition, liver cirrhosis, biometry, sarcopenia, GLIM criteria, nutritional intervention.

Úvod

Chronické onemocnění jater (CLD = chronic liver disease) je definováno jako progresivní zhoršování jaterních funkcí po dobu delší než šest měsíců, které zahrnuje poruchu syntézy koagulačních faktorů a dalších proteinů, detoxikaci škodlivých produktů metabolismu a vylučování žluči. CLD je nepřetržitý proces zánětu, destrukce a regenerace jaterního parenchymu, který vede v konečném důsledku k fibróze a cirhóze (1). Nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy jsou abúzus alkoholu, chronická hepatitida B a C (HBV, HCV) a nealkoholická steatohepatitida (NASH – non alcoholic steatohepatitis). V menší míře se potom podílí autoimunitní, hereditární metabolická a biliární onemocnění, toxické postižení, dlouhodobá venostáza a hepatopatie indukovaná dlouhodobou domácí parenterální výživou (PNALD).

Podvýživa je u chronických onemocnění jater častým jevem a zhoršuje prognózu pacienta (2). Její výskyt a stupeň úzce koreluje s klinickým stadiem onemocnění hodnoceným dle Child-Pugh klasifikace. Prevalence stoupá z 20 % u dobře kompenzovaných pacientů na více než 60 % u pacientů v pokročilém stadiu. Výskyt malnutrice souvisí s poruchou metabolismu sacharidů, bílkovin a lipidů charakterizovanou nedostatkem jaterního glykogenu, narušeným oxidativním i neoxidativním metabolismem glukózy a sníženou rychlostí syntézy albuminu (3).

Zdá se, že etiologie chronického jaterního onemocnění sama o sobě neovlivňuje prevalenci či stupeň malnutrice. Malnutrice je však častěji přítomna u osob s alkoholickou cirhózou a cholestatickým onemocněním jater. To pravděpodobně vyplývá z dalších faktorů, jako jsou např. nezdravý životní styl a socioekonomická deprivace.

Podvýživa je nezávislým prediktorem komplikací u jaterní cirhózy, mezi které patří krvácení z jícnových varixů, rozvoj ascitu, spontánní bakteriální peritonitida, encefalopatie a hepatorenální syndrom (4). Malnutrice dále přispívá k oslabení imunitního systému, snižuje svalovou hmotu, funkční stav i kvalitu života, zpomaluje hojení ran a je spojena se zvýšenou mortalitou (5). Vyšší míra morbiditativní a mortality byla též pozorována u pacientů s malnutricí a/nebo sarkopenií v období po transplantaci jater.

Tělesné složení u nemocných s jaterní cirhózou je změněno ve smyslu deplece bílkovin a zvýšení celkové tělesné vody, k čemuž dochází již v časných stadiích onemocnění s funkční třídou Child-Pugh A (6). Častou poruchou je diluční hyponatremie. Dále dochází k depleci draslíku, hořčíku, fosfátů a dalších minerálů. Nedostatek vitaminů rozpustných ve vodě, zejména vitaminů skupiny B, je běžný u pacientů s jaterní cirhózou toxonutritivní etiologie a rovněž při cholestatické steatoree a nedostatku žlučových kyselin/solí žlučových kyselin u alkoholiků.

Etiopatogeneze

Etiologie podvýživy u pacientů s jaterní cirhózou je multifaktoriální a pramení především z nedostatečného příjmu potravy, malabsorpce, alterace metabolismu makronutrientů a hypermetabolismu (Obr. 1).

Nedostatečný příjem potravy

Snížený příjem potravy hraje ústřední roli v patogenezi podvýživy u jaterní cirhózy. Sníženou chuť k jídlu lze přičíst špatnému celkovému zdravotnímu stavu. Významným faktorem je také prozánětlivý stav, který je primárně vyvolán translokací bakterií ze střeva do oběhu v důsledku

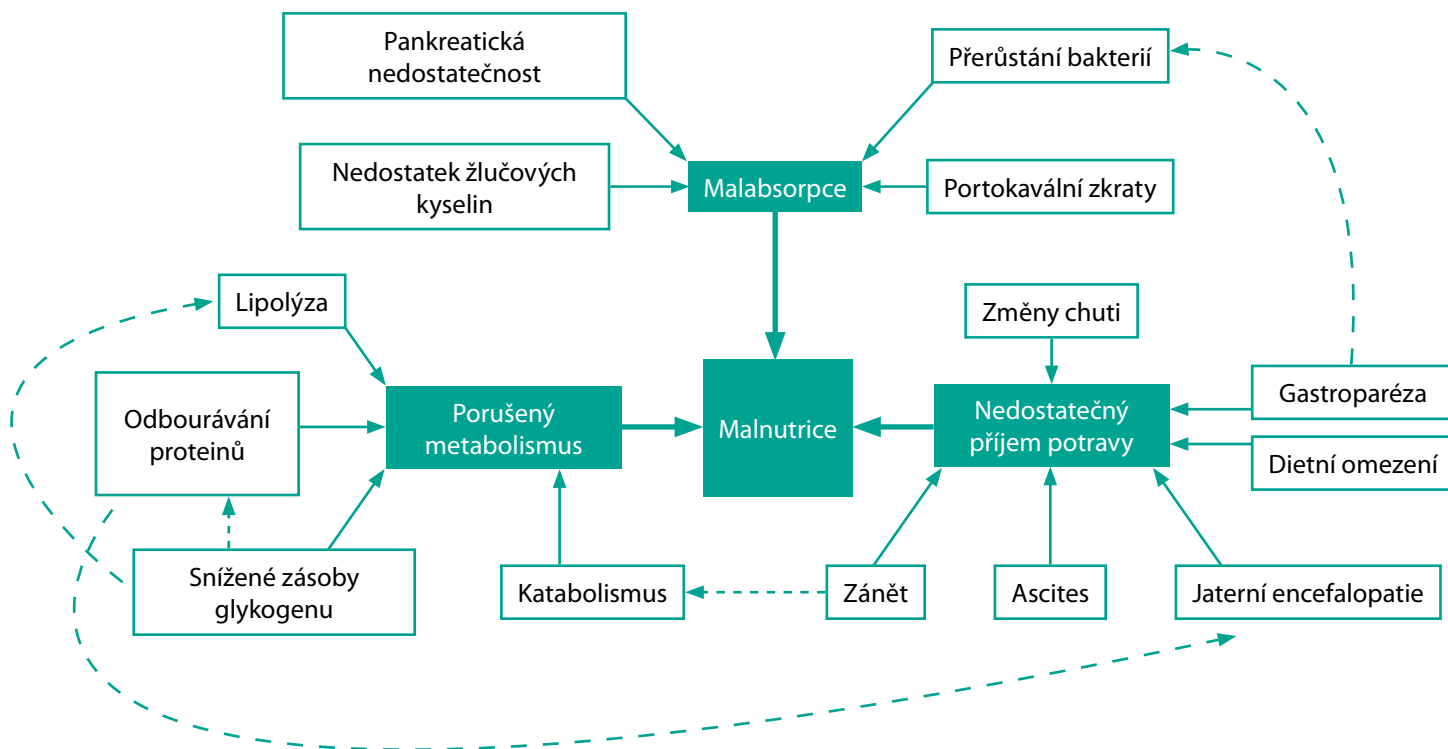
portální hypertenze a zvýšené střevní permeability (7). Systémový zánět vyvolává řadu reakcí zprostředkovaných centrální nervovou soustavou včetně anorexie a změn chuti k jídlu. Dochází ke zvýšené produkci cytokinů (interleukin-1 b, IL-6, TNF- α), které mají prokazatelně anorexigenní účinky a zvyšují energetický výdej.

Také ascites přímo ovlivňuje perorální příjem omezením kapacity žaludku jako rezervoáru a nepřímo tím, že přispívá k postprandiálnímu diskomfortu. Pacienti s refrakterním ascitem mají vysokou prevalenci malnutrice a mají typicky nejnižší kalorický příjem ze všech pacientů s jaterním onemocněním (8). Významné nutriční ztráty způsobují také opakované paracentézy. Infuze sérového albuminu po paracentéze vedou k expanzi plazmatického objemu a jsou prevencí hyponatremie, nemají však žádný vliv na nutriční stav nebo doplnění zásob bílkovin.

Dysgeuzie, tj. kvalitativní porucha chuti, představuje další faktor snižující příjem potravy. Na udržování integrity chuti se podílejí zinek a vitamin A, jejichž příjem bývá u pacientů s jaterní cirhózou nedostatečný. Zinek se podílí na syntéze a aktivitě slinného proteinu gustinu, který hraje důležitou roli v místě receptorů chuťových pohárků. Vitamin A je nezbytný pro tvorbu mukopolysacharidů v epitelálních buňkách chuťových pohárků. Intervenční studie sledující účinek suplementace zinku a vitaminu A u pacientů s cirhózou prokázaly zlepšení vnímání chuti (9).

Bolesti břicha, nevolnost a nadýmání jako důsledek gastroparézy a autonomní dysfunkce jsou častým problémem u pacientů s jaterní cirhózou a netýkají se pouze pacientů s ascitem (10). Příčinou této globální střevní dysfunkce může být narušená metabolická, hormonální a nervová funkce. Bylo prokázáno, že u pacientů s jaterní cirhózou inzu-

Obr. 1. Multifaktoriální etiologie podvýživy u cirhózy



Přímo přispívající faktory znázorněny plnou černou šipkou, vzájemně související faktory znázorněny čárkovanou černou šipkou (upraveno podle Chapman et al. 2020, doi: 10.4254/wjh.v12.i11.883).

linová rezistence a následné zvýšení postprandiální glykemie zpomalují vyprazdňování žaludku a snižují spontánní příjem stravy ve srovnání se zdravými kontrolami (11). Kromě vysoké prevalence gastroparézy může být u cirhotiků též abnormální motilita tenkého střeva, a to zejména u osob s portální hypertenzí, kteří trpí průjemem a bolestmi břicha. Přítomnost autonomní a periferní neuropatie u diabetických pacientů s jaterním onemocněním je také možným vysvětlením poruch žaludeční a střevní motility.

Narušený metabolismus glukózy a inzulínu přispívá k abnormálním hladinám hormonů, které pomáhají regulovat příjem potravy – leptin a ghrelin (12). Normální úloha leptinu spočívá v potlačení příjmu potravy a urychlení výdeje energie. Ghrelin („hormon hladu“) je produkován před jídlem a stimuluje chuť k jídlu a příjem potravy. U pacientů s jaterní cirhózou jsou hladiny leptinu a ghrelinu abnormální, což se projevuje sníženým příjmem potravy a zvýšeným klidovým energetickým výdejem. Nedochozí také k preprandiálnímu nárůstu hladiny ghrelinu a ke zvýšení chuti k jídlu a zahájení příjmu potravy (11).

V neposlední řadě jsou za snížený příjem potravy zodpovědné kognitivní poruchy, období zvýšené denní somnolence, potíže s přípravou jídla a problémy s dodržováním dietních doporučení plynoucí například z rozvíjející se jaterní encefalopatie.

Malabsorpce

Malabsorpce je dalším klíčovým faktorem, který přispívá k negativní energetické bilanci a podvýživě u cirhózy. Cholestáza způsobuje sníženou dostupnost žlučových solí ve střevě s následnou malabsorpcí tuků a vitaminů rozpustných v tucích. Současně může být přítomna pankreatická insuficience, která je zodpovědná za malabsorpci makro-nutrientů. K malabsorpci rovněž přispívají léky měnící střevní mikroflóru (např. antibiotika vedoucí ke snížené bakteriální syntéze mastných kyselin s krátkým řetězcem) nebo léky snižující dostupnost žlučových kyselin (např. cholestyramin používaný při léčbě pruritu). Vstřebávání živin dále zhoršuje portální hypertenzní enteropatie a následně vzniklá střevní dysbióza s bakteriálním přerůstáním a zvýšenou střevní permeabilitou. Jako poslední negativní faktor lze zmínit gastroparézu a prodloužený čas průchodu potravy tenkým střevem (13).

Alterace metabolismu

U pacientů s jaterní cirhózou dochází k významné alteraci metabolismu sacharidů, proteinů a lipidů, charakterizované deplecí jaterního glykogenu, narušenou oxidativní i neoxidativní utilizací glukózy a sníženou proteosyntézou. Dochází také ke změně poměru aminokyselin s větveným řetězcem (BCAA – branched chain aminoacids) valinu, leucinu a isoleucinu ve prospěch aromatických aminokyselin (tryptofanu) a sírných aminokyselin z 3,5 : 1 na 1 : 1.

Výsledky provedených studií dokazují, že po nočním hladovění je kalorická potřeba pacientů s alkoholickou cirhózou jater normální, avšak dochází ke zvýšení oxidace lipidů v důsledku deplece jaterního a svalového glykogenu podobně jako u zdravých jedinců po 2–3 dnech lačnění (14). Tuková tkáň se tak stává hlavním zdrojem energie. U pacientů s jaterní cirhózou tak dochází ke katabolickému stavu mnohem rychleji než u zdravé populace. Jedná se o urychlení fyziologických

mechanismů lačnění. V postprandiálním období dochází k časnému nástupu glukoneogeneze, zvýšenému využití svalového glykogenu, deaminaci aminokyselin, oxidaci volných mastných kyselin a produkci ketolátů jako náhradních zdrojů energie.

Glukózový metabolismus je charakterizován inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií. Přibližně u 15–37 % pacientů se rozvine zjevný diabetes, který je spojen s nepříznivou prognózou. Dochází k významnému ovlivnění metabolismu kosterního svalstva: využití glukózy k tvorbě glykogenu je sníženo, zatímco oxidace glukózy a produkce laktátu jsou normální.

Plazmatická clearance a rychlost oxidace lipidů jsou u pacientů s jaterní cirhózou normální a nedochází k narušení schopnosti utilizace tuků. Plazmatické hladiny esenciálních a polynenasycených mastných kyselin jsou však významně sníženy, což úzce koreluje s nutričním stavem. Tuto změnu ve využití makro-nutrientů potvrzuje nízký respirační kvocient, který svědčí o zvýšené oxidaci lipidů a snížené oxidaci glukózy. To v kombinaci s nedostatečným příjmem potravy vede k redukci svalové hmoty a úbytku podkožního tuku.

Vedle alterace metabolismu, který vede ke stavu malnutrice, může i malnutrice naopak způsobovat metabolické poruchy. Bylo prokázáno, že výskyt jaterní encefalopatie, která je vyvolána nedostatečnou detoxifikační funkcí jater, úzce koreluje s rozvojem sarkopenie (15). Kosterní svalová tkáň hraje ústřední roli při odstraňování amoniaku z oběhu, pokud je jeho clearance játry narušena. Proto se v situacích svalového úbytku, běžně urychleného nedostatečným příjmem potravy a samotnou hyperamonémií při cirhóze, zhoršují neuropsychiatrické příznaky encefalopatie (16).

Zvýšení energetického výdeje

Celkový energetický výdej, který zahrnuje klidový výdej energie, termogenezi související s příjmem potravy a energetický výdej při fyzické aktivitě se u pacientů s jaterní cirhózou pohybuje mezi 28 a 37,5 kcal/kg/den (17).

U akutního jaterního selhání, alkoholické steatohepatitidy a jaterní cirhózy je obvykle zvýšený klidový energetický výdej. Studie využívající nepřímou kalorimetrii u akutního jaterního selhání prokázaly zvýšení klidového energetického výdeje o 18 % až 30 % ve srovnání se zdravými kontrolami. Z hlediska tohoto parametru se tito pacienti neliší od kriticky nemocných s jinými chorobami (18). U alkoholiků se steatózou jater, alkoholickou steatohepatitidou nebo jaterní cirhózou byla v jedné americké studii nadměrná konzumace alkoholu spojena se zvýšením klidového energetického výdeje o 26 %. K poklesu docházelo po čtyřech dnech abstinence (19). Pacienti s alkoholovou jaterní cirhózou mají nižší neproteinový respirační koeficient (RQ < 0,85), kdy etanol inhibuje akumulaci lipidů, a tak dochází ke zvýšené oxidaci tukové tkáně a jejím ztrátám.

Diagnostika

Parametry používané k posouzení přítomnosti podvýživy u pacientů s onemocněním jater zahrnují anamnézu (kvalitativní údaje o hmotnosti a příjmu potravy), fyzikální vyšetření, antropometrická měření a stanovování laboratorních markerů. U všech pacientů s ja-

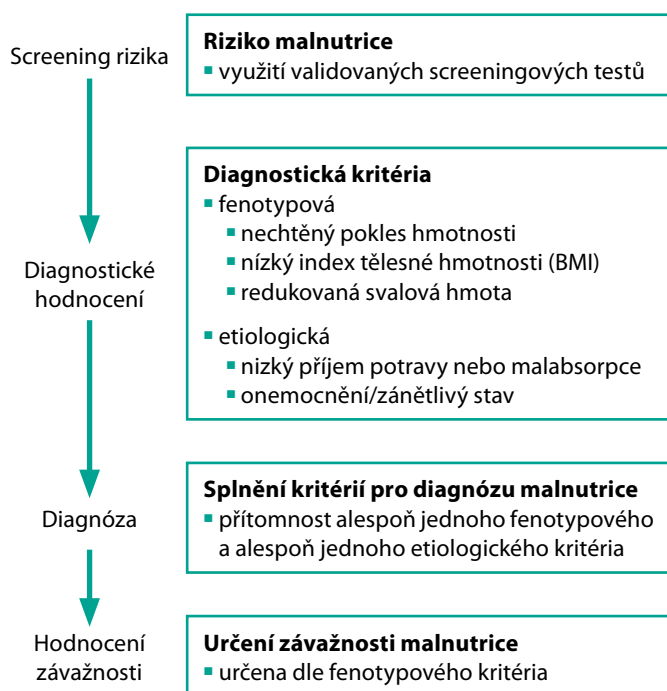
terní cirhózou je třeba zhodnotit stav výživy a přítomnost sarkopenie a poskytnout nutriční podporu současně s léčbou ostatních projevů onemocnění.

Na základě globálního konsenzu pro diagnostiku malnutrice u dospělých GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) k identifikaci rizika podvýživy je nejprve třeba provést screening rizika s využitím validizovaných screeningových testů (např. NRS-2002: Nutritional Risk Screening-2002, MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, MUST: Malnutrition Universal Screening Tool, SGA: Subjective Global Assessment nebo RFH-NPT: Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool, Obr. 2 a 3) (20). RFH-NPT má podle referenčního standardu GLIM dobrou senzitivitu a je vhodnější pro diagnostiku malnutrice u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater než NRS-2002, MUST či LDUST (21).

V dalším kroku se provádí vyšetření nutričního stavu dle definovaných diagnostických kritérií. Ta zahrnují tři fenotypová kritéria (nechtěný pokles hmotnosti, nízký index tělesné hmotnosti a snížení svalové hmoty) a dvě etiologická kritéria (snížený příjem nebo porucha vstřebávání živin, přítomnost onemocnění nebo zánětlivého stavu). Pro splnění diagnózy je třeba přítomnost nejméně jednoho fenotypového a jednoho etiologického kritéria. Nakonec se určuje stupeň závažnosti malnutrice pomocí fenotypového kritéria. Etiologická kritéria dále slouží ke stratifikaci do čtyř kategorií podle vyvolávající příčiny: malnutrice chronických onemocnění se zánětem, malnutrice chronických onemocnění s minimální zánětlivou aktivitou, akutní onemocnění nebo poranění s těžkým zánětem a prostě hladovění.

Screening podvýživy u pacientů s jaterní cirhózou je náročný kvůli vlivu retence tekutin. U pacientů s periferními otoky a ascitem se pracuje s tzv. suchou hmotností, která se vypočítá snížením aktuální hmotnosti o 5 %, 10 %, resp. 15 % v případě mírného, středně těžkého, či těžkého

Obr. 2. GLIM kritéria pro diagnostiku malnutrice



Upraveno podle z Cederholm et al. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002

ascitu. V případě otoků dolních končetin je odečteno dalších 5 % tělesné hmotnosti (22).

U pacientů s jaterní cirhózou je klíčovým znakem podvýživy sarkopenie, kterou lze objektivizovat pomocí radiologických metod nebo pomocí svalových funkčních testů (23). CT analýza svalové plochy v oblasti obratle L3 je všeobecně uznávána jako specifická metoda pro kvantifikaci úbytku svalové hmoty. Protože je CT vyšetření u pacientů s cirhózou často k dispozici (zobrazení pro screening hepatocelulárního karcinomu, hodnocení pro transplantaci jater, diagnostika cévních zkratů nebo portální trombózy atd.), lze jej s výhodou využít ke zhodnocení nutričního stavu. Bylo prokázáno, že plocha kosterního svalstva v oblasti L3 lineárně koreluje se svalovou hmotou celého těla. Úbytek kosterní svalové hmoty na CT je spojen se zvýšenou mortalitou u pacientů s jaterní cirhózou, obézních pacientů s jaterní cirhózou a pacientů před a po transplantaci jater (24).

Nově je také možno diagnostikovat sarkopenii na základě sonografického měření tloušťky kvadricepsu na dominantní dolní končetině (STAR – sonographic adjustment thigh ratio) v kombinaci s funkčními testy – síly úchopu (Hand Grip Strength), vstávání ze židle na čas (Chair Stand Test) a měření běžné rychlosti chůze (Gait Speed) (25).

$$\text{STAR} = \frac{\text{Anterior thigh muscle thickness (mm)}}{\text{BMI (kg/m}^2\text{)}}$$

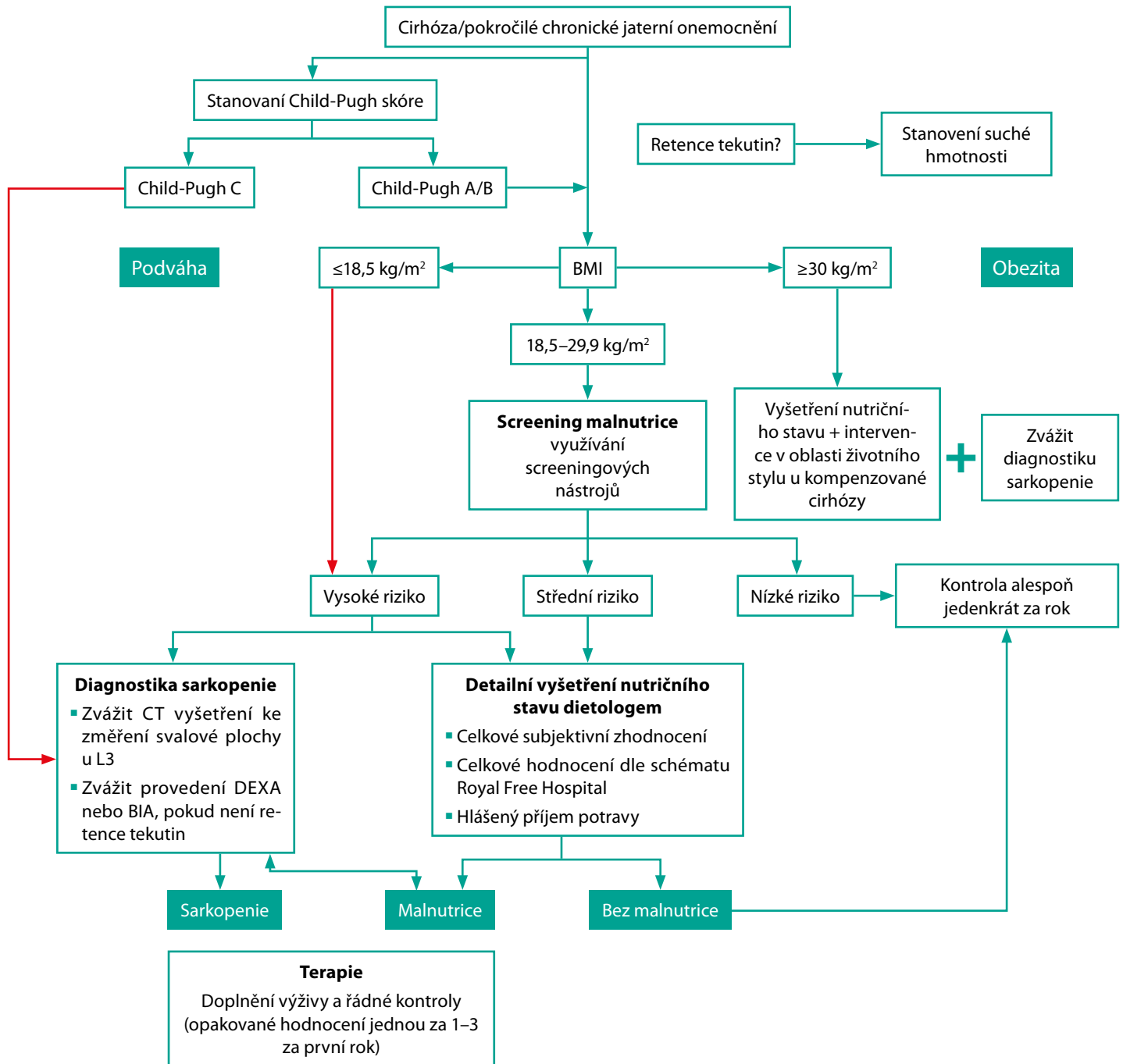
Celotělová duální rentgenová absorpciometrie (DEXA – Dual Energy X-ray absorpciometry) umožňuje měřit hustotu kostního minerálu, tukové tkáně a tukuprosté tělesné tkáně (svalstvo a kosti). Omezeními jsou radiační zátěž, náklady na vyšetření a logistika. Retence vody u pacientů s jaterní cirhózou může vést také k nepřesnostem při posuzování tělesného složení.

Tetrapolární bioelektrická impedanční analýza (BIA – Bioelectrical Impedance Analysis) využívá dvoukompartmentový model a segmentální měření umožňuje kvantifikaci netukové hmotnosti končetin. Výhodou je nízká cena, přenosnost a snadné použití. Validita této metody však opět závisí na stavu hydratace. Při vyšetření se stanovuje fázový úhel, který odráží celkové množství buněčné tkáně v těle a pevnost a funkčnost buněčných membrán. Hodnota pod 5° (reference u zdravých osob 5-7°) je spojena se zvýšenou mortalitou.

Měření středního obvodu paže (MAC – mid-arm circumference), tloušťky kožní řasy nad tricepssem (TSF – triceps skinfold) a obvodu svalů paže (MAMC – mid-arm muscle circumference = MAC – TSF × 0,314) jsou levné, rychlé a jednoduché neinvazivní metody. Jsou sice zatíženy vysokou variabilitou mezi vyšetřujícími osobami, jejich výhodou je ale nezávislost na přítomnosti retence tekutin. Jak MAMC, tak TSF mají prognostický význam pro mortalitu pacientů s jaterní cirhózou.

Síla stisku ruky je snížena u sarkopenických pacientů s jaterní cirhózou a je dobrým prediktorem rizika komplikací v následujícím roce (24). Je lépe zachována u jaterní cirhózy virové etiologie v porovnání

Obr. 3. Screening a hodnocení malnutrice u pacientů s chronickým jaterním onemocněním dle Evropské asociace pro studium jater (EASL)



BIA – analýza bioelektrické impedance, BMI – body mass index, DEXA – duální rentgenová absorpciometrie (upraveno podle EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease, 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024)

s cirhózou alkoholickou nebo cholestatickou. Síla stisku ruky měřená pomocí siloměru (dynamometru) se jeví jako dobrý nástroj pro hodnocení účinnosti nutriční intervence.

Nutriční intervence u jaterní cirhózy

Nutriční péče u pacientů s chronickým jaterním onemocněním by měla být multidisciplinární, zahrnovat sledování stavu výživy a poskytovat návod k dosažení nutričních cílů. Součástí specifického nutričního poradenství by měla být edukace pacientů o prospěšnosti zdravého stravování a dieta by měla být individuálně přizpůsobena zdravotnímu stavu pacienta. Z nedávné retrospektivní studie vyplývá, že nutriční

intervence vedená multidisciplinárním týmem (lékaři, zdravotní sestry, nutriční terapeut, farmaceut, dietolog) dokáže zlepšit míru přežití a kvalitu života (26).

Indikace k doplňkové perorální nutriční podpoře, sondové enterální nebo parenterální výživě u pacientů s jaterní cirhózou se v zásadě neliší od indikací zahrnutých v pokynech pro necirhotické pacienty a provádí se podle stejných pravidel. Zahájení by mělo být časně pro potenciální klinický přínos s minimálním rizikem nežádoucích účinků. Jsou preferovány perorální výživové doplňky před sondovou enterální a zejména pak parenterální nutriční podporou.

Příjem potravy

Zpracováním jídelníčku je nutné zjistit, jaké potraviny a v jakém množství je pacient ochoten a schopen jíst, a odhalit nedostatky konkrétních živin. Podrobné posouzení příjmu stravy by mělo zahrnovat: potraviny, tekutiny, doplňky stravy, počet jídel a jejich načasování během dne, jakož i energetický obsah, kvalitu a množství přijímaných bílkovin. Měly by se brát v potaz překážky v příjmu potravy, jako jsou nevolnost, zvracení, nechutenství, dieta s nízkým obsahem sodíku, časný pocit sytosti, bolesti břicha a průjem nebo zácpa.

Z důvodu deplece jaterního glykogenu a rychle nastupujícího katabolismu bílkovin by pacienti s jaterní cirhózou měli mít snídani bohatou na bílkoviny, pozdní druhou večeři a celkově častější příjem potravy během dne (5–6 jídel). Klíčové je zabránit delšímu lačnění (> 6 hodin) podáním minimálně 50 g komplexních sacharidů na noc. Výsledky recentní metaanalýzy zahrnující osm studií (celkem 341 pacientů) prokázaly, že nutriční intervence v podobě druhé večeře (tzv. LES – late evening snack) je účinnou intervencí ke zvrácení anabolické rezistence a sarkopenie, vede ke zlepšení kvality života a pomáhá zlepšit jaterní funkce (27).

Dle doporučení Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) z roku 2019 by dieta pacientů s cirhózou a podvýživou doprovázenou sarkopenií měla obsahovat 30–35 kcal/kg/d energie a 1,5 g/kg/d bílkovin, aby se zabránilo dalšímu úbytku svalové hmoty (14). Energetický příjem by jinak měl být stratifikován dle BMI (> 40 kg/m² – 20–25 kcal/kg/den, 30–40 kg/m² – 25–35 kcal/kg/den, 20–30 kg/m² – 35–40 kcal/kg/den). U kriticky nemocných pacientů s cirhózou by příjem energie neměl být nižší než doporučených 35–40 kcal/kg/d nebo 1,3násobek naměřeného klidového energetického výdeje

U kompenzovaných cirhotiků bez podvýživy by měl příjem bílkovin činit 1,2 g/kg/d. Pro srovnání, minimální množství bílkovin potřebných k udržení dusíkové homeostázy u zdravých jedinců je 0,8 g/kg/d. Studie ukazují, že pacienti s jaterní cirhózou dosahují pozitivní dusíkové bilance až při hodnotě 1,23 g/kg/d a jsou schopni využít bílkoviny až do výše 1,8 g/kg/d. Příjem bílkovin u pacientů s jaterní cirhózou a jaterní encefalopatií by neměl být omezen. V randomizované studii zahrnující 30 pacientů hospitalizovaných s jaterní encefalopatií nebyl prokázán žádný přínos restrikce bílkovin při léčbě jaterní encefalopatie ve srovnání s dietou s normálním obsahem bílkovin (28). Tato studie také ukázala, že i krátkodobé omezení bílkovin na 0,5 g/kg/d vedlo ke zvýšenému odbourávání svalové tkáně a prohloubení sarkopenie. V intervenčních studiích s vysokým příjmem bílkovin (tj. > 1,5 g/kg/den, 117,1 ± 34,7/den) bylo naopak pozorováno zlepšení obvodu svalů paže (MAMC), síly stisku ruky a hodnot albuminu.

U pacientů s nadváhou a obezitou s NAFLD (= nonalcoholic fatty liver disease) je základem úprava životního stylu v kombinaci s tělesným cvičením, což vede k poklesu hladiny sérových transamináz, snížení stupně steatózy, ústupu zánětlivých i nekrotických změn typických pro steatohepatitidu a konečně i ke zmírnění stupně fibrózy (váhový úbytek > 10 %) (14). Doporučována je středomořská dieta, omezení konzumace fruktózy a alkoholová abstinence. Energetický příjem by se měl pohybovat mezi 30–35 kcal/kg/den v závislosti na BMI (viz výše),

je nutné snížení konzumace tuků na < 30 % energetického příjmu, náhrada tuků za složené cukry s obsahem alespoň 15 g vlákniny za den, zvýšení podílu mono a polynenasycených mastných kyselin, dostatek zeleniny a ovoce. Bariatriká chirurgie je doporučována u pacientů s morbidní obezitou (BMI > 40). Pro užívání omega-3-mastných kyselin a antioxidantů (např. vitamin C, resveratrolu) s výjimkou vitamínu E (800 IU a-tokoferolu denně) není prozatím dostatek dat a nelze je k léčbě NAFLD/NASH doporučit.

Vybraná probiotika nebo synbiotika mohou vést k poklesu hladiny jaterních enzymů u pacientů s NAFLD/NASH (= nonalcoholic steatohepatitis) (29). Ve dvojité zaslepené randomizované a kontrolované studii u 30 pacientů s biopicky prokázanou NAFLD došlo k signifikantnímu, avšak velmi mírnému poklesu ALT, AST a GGT po 3 měsících léčby probiotiky (30). Z metaanalýzy z roku 2022 zahrnující 5 162 pacientů vyplývá, že probiotická léčba se obecně jeví jako bezpečná a suplementace probiotiky vede ke snížení hladiny jaterních enzymů (31).

U speciálních režimů (např. diety obohacené o aminokyseliny s rozvětvenými řetězci, diety posilující imunitní systém) nebyla prokázána žádná prospěšnost z hlediska ovlivnění morbidity nebo mortality pacientů s chronickým jaterním onemocněním. Suplementace aminokyselin s rozvětvenými řetězci má být zvažována u pacientů s jaterní encefalopatií (v dávce 0,25 g/kg/d nebo 0,30 g/d u sarkopenických pacientů), kdy může vést ke zlepšení kognitivních funkcí a dosažení doporučeného příjmu dusíkatých látek.

Enterální a parenterální výživa

U nemocných s pokročilou jaterní cirhózou, kteří nejsou schopni dosáhnout adekvátního perorálního příjmu i přes orální nutriční suplementaci, je indikováno zahájení enterální výživy sondou. Pokud není tato tolerována nebo je kontraindikována, zvažujeme parenterální výživu (14). Zavedení nazogastrické či nazojejunální sondy u pacientů s nekrvácujícími jícnovými varixy je bezpečné. Zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) je spojeno s vyšším rizikem komplikací ve smyslu krvácení v důsledku ascitu nebo jícnových varixů, případně krvácení z dilatovaných žaludečních cév, a proto může být použito pouze ve výjimečných případech.

Pro enterální výživu formou sippingu a sondovou výživu u pacientů s těžkou alkoholickou steatohepatitidou či jaterní cirhózou by se měly používat standardní formule, a to preferenčně hyperkalorické přípravky (1,5–2 kcal/ml). Používání směsí aminokyselin s rozvětvenými řetězci, rostlinné bílkovinné diety ani imunonutrice se suplementací argininu nevykazovaly v randomizovaných kontrolovaných studiích přínos ve smyslu snížené mortality. Použití vysokokalorických doplňků stravy může také snížit objem podávaných tekutin u pacientů s restrikcí tekutin.

Pacientům s těžkou formou alkoholické steatohepatitidy, kteří nemohou být vyživováni perorálně či sondovou enterální výživou včetně lačnění po dobu delší než dvanácti hodin, např. z důvodu operačního zákroku, by měla být podávána i. v. glukóza v dávce 2–3 g/kg/d. Pokud toto období hladovění trvá déle než 72 h, je nutná celková parenterální nutrice.

Pro parenterální podání aminokyselin jako součásti kompletní parenterální výživy pacientům s jaterní cirhózou lze použít standardní

roztoky. Pro pacienty se zjevnou jaterní encefalopatií byly vyvinuty specifické „jaterní formule“ s vysokým obsahem aminokyselin s rozvětvenými řetězci (35–45 %) a nízkým obsahem aromatických aminokyselin a aminokyselin obsahujících síru. Jejich přínos stran snížení mortality je však nepřesvědčivý. Metaanalýza 11 studií ukázala zlepšení neuropsychiatrických příznaků, ale žádný jednoznačný přínos pro přežití (32). Je třeba zdůraznit, že u pacientů s jaterní cirhózou jsou epizody jaterní encefalopatie precipitovány závažnými a život ohrožujícími komplikacemi, jako je infekce nebo krvácení, které jsou hlavními determinanty přežití. Není proto překvapivé, že specifická parenterální nutriční krátkodobé přežití nezlepšuje.

U pacientů s jaterní cirhózou jsou parenterálně podané lipidy z plazmy odstraňovány a oxidovány podobnou rychlostí jako u zdravých jedinců. Zdá se, že u kojenců a dětí jsou emulze obsahující rybí tuk spojeny s nižším rizikem cholestázy a poškození jater. Podobná data u dospělých jedinců však nejsou k dispozici. V případě suspektního PNALD lze použít tukové emulze se sníženým poměrem n-6/n-3 mastných kyselin (29).

Minerály

Vzhledem k ústřední roli sodíku v patofyziologii ascitu (vliv na retenci tekutin a následný rozvoj periferních otoků a progresi samotného ascitu) se obvykle doporučuje u cirhotiků snížený příjem sodíku v potravě (doporučený příjem ~80 mmol denně = 2 g sodíku odpovídající 5 g soli přidané denně do stravy podle doporučení EASL; 60 mmol/den dle doporučení ESPEN). Potenciální přínos tohoto opatření může však být negativně ovlivněn sníženým energetickým příjmem v důsledku nízké palatability (tj. chutnosti) takové diety. Při ordinování diety s omezením sodíku je proto třeba věnovat velkou pozornost následnému zhodnocení dostatečnosti výživy.

U pacientů s jaterní cirhózou a ascitem na dietě s nízkým obsahem sodíku byla míra morbidita a mortality nižší u pacientů, kteří dostávali vyváženou dietu s rozvětvenými aminokyselinami ve srovnání s pacienty, kterým byla doporučena pouze dieta s nízkým obsahem sodíku. Samotné omezení sodíku odstraní ascites pouze u přibližně 10–15 % pacientů a někteří autoři neprokázali žádný přínos diety s omezením sodíku ve srovnání s dietou bez omezení sodíku při podávání kombinace diuretik. Na druhou stranu nedávny systematický přehled studií dospěl k závěru, že zvýšený příjem kalorií ve spojení s nízkým příjmem sodíku vedl k významnému zlepšení stavu výživy (33).

Mikronutrienty

Nedostatek vitaminů při onemocnění jater obecně souvisí s poruchou jaterních funkcí, snížením zásob, nedostatečným příjmem potravy

a jejich malabsorpcí a pozitivně koreluje se zhoršujícím se klinickým stadiem jaterního onemocnění. Časté jsou nedostatky vitaminů rozpustných v tucích. Řada retrospektivních studií uvádí, že u většiny pacientů v terminálním stadiu jaterních chorob byl zjištěn nedostatek vitamínu A a D (34). Prevalence nedostatku vitamínu D v běžné populaci se pohybuje od 20 do 100 %, hodnoceno dle sérových koncentrací 25(OH)D < 20 ng/ml, a týká se všech věkových skupin. U pacientů s chronickým onemocněním jater jsou hladiny vitamínu D (25-hydroxyvitamínu D) pod 20 ng/ml zaznamenávány u 60 až 90 % pacientů, a to převážně u chronických cholestatických stavů. Nízká hladina vitamínu D koreluje s tíží onemocnění dle Child-Pugh skóre. Přestože neexistují žádná specifická doporučení s výjimkou pacientů s chronickou cholestázou, měli by všichni pacienti s chronickým onemocněním jater s hladinou vitamínu D nižší než 20 ng/ml užívat perorální preparáty vitamínu D až do dosažení hladiny 25-hydroxyvitamínu v séru nad 30 ng/ml (European Association for the Study of the Liver (22)).

Pacienti s alkoholickou i nealkoholickou cirhózou jsou též náchylní k nedostatku vitaminů rozpustných ve vodě, zejména thiaminu (B1). Při sekci se u této skupiny pacientů často objevují známky Wernickeho encefalopatie, a to i v případě, že během života nebyly patrné žádné klinické příznaky podvýživy. Již při podezření na Wernickeho encefalopatii je nutná parenterální suplementace thiaminem. Nedostatek pyridoxinu (B6), folátu (B9) a kobalamínu (B12) se může rychle vyvinout při chronickém onemocnění jater jako důsledek snížení jaterních zásob.

Co se týče suplementace mikronutrientů, evropská společnost pro výživu (ESPEN) doporučuje při zahájení nutriční podpory v prvních dvou týdnech liberální suplementaci vzhledem k vysoké prevalenci podvýživy a rizika vzniku refeeding syndromu. Laboratorní diagnostika nedostatku konkrétního stopového prvku nebo vitamínu není nezbytně nutná z důvodu zvýšených nákladů a oddálení zahájení suplementace.

Závěr

Malnutrice je častým doprovodným patologickým stavem u pacientů s jaterní cirhózou. Je způsobena několika odlišnými patofyziologickými mechanismy, které v důsledku vedou k nedostatečnému příjmu potravy, malabsorpci a alterovanému metabolismus živin. Malnutrice je negativní prognostický faktor morbidita a mortality těchto pacientů. K screeningu a diagnostice lze využít celou škálu standardizovaných schémat a skórovacích systémů. Terapie spočívá v časném zahájení cílené nutriční intervence zahrnující orální nutriční suplementaci, sondovou enterální výživu a ve vybraných případech parenterální podání živin, minerálů a mikronutrientů.

LITERATURA

- Sharma A, Nagalli S, Chronic Liver Disease. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597>
- Aller de la Fuente R. Nutrition and Chronic Liver Disease. Clin Drug Investig. 2022; 42(Suppl):55-61.
- Traub J, Reiss L, Aliwa B, et al. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. Nutrients. 2021;13(2).
- Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(11):982-9.
- Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(10):1507-13.
- Peng S, Plank LD, McCall JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1257-66.
- Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. World J Hepatol. 2015;7(16):1974-81.
- Campillo B, Richardet JP, Scherman E, et al., Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. Nutrition. 2003;19(6):515-21.

Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů

Eva Březinová

I. dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně

Článek přehledně zpracovává problematiku kožních krvácivých projevů. Kožní krvácení vzniká na podkladě poruch krevních destiček nebo cév, vlivem koagulopatií či jiných příčin. Podrobně je uvedena zejména diferenciální diagnostika purpury. Kožní krvácivé projevy mohou pomoci při počáteční diagnostice hematologické či jiné systémové nemoci. Diferenciální diagnostika kožních krvácivých stavů je velmi široká, nicméně na základě počtu lézí, jejich distribuce a morfologie je možno diagnostický postup zpřesnit a doplnit příslušná laboratorní a jiná vyšetření potřebná ke stanovení konečné diagnózy.

Klíčová slova: krvácení, kůže, purpura, retiformní.

Differential diagnosis of skin bleeding conditions

The article clearly deals with the issue of skin bleeding conditions. Skin bleeding occurs on the basis of disorders of blood platelets or blood vessels, due to coagulopathies or other causes. In particular, the differential diagnosis of purpura is given in detail. Cutaneous bleeding manifestations can help in the initial diagnosis of a hematological or other systemic disease. The differential diagnosis of skin bleeding conditions is very broad, however, based on the number of lesions, their distribution and morphology, it is possible to refine the diagnostic procedure and supplement the relevant laboratory and other examinations needed to establish the final diagnosis.

Key words: bleeding, skin, purpura, retiform.

Úvod

Kožní krvácivé projevy zahrnují velmi širokou škálu stavů. Mohou vznikat jako běžný následek např. mechanického traumatu, v některých případech však mohou signalizovat závažnou systémovou nemoc. Kožní krvácivé projevy vznikají na podkladě poruch trombocytů nebo cév, koagulopatií či z jiných příčin (Tab. 1). Tyto projevy mohou pomoci při diagnostice hematologické či jiné systémové nemoci, anebo mohou komplikovat její léčbu. Diferenciální diagnostika kožních krvácivých stavů je velmi široká, nicméně na základě počtu lézí, jejich distribuce a morfologie je možno diagnostický postup zpřesnit a doplnit příslušná laboratorní a jiná vyšetření potřebná ke stanovení konečné diagnózy.

Hemostáza

Hemostáza znamená proces zastavení krvácení. Má dvě fáze, primární a sekundární. Primární hemostáza zahrnuje vazokonstrikci a tvorbu

trombocytární zátky v místě poranění. To je obvykle dostatečné pro obnovu mikrocirkulace v místě poškození. Závažnější poranění ve větších kožních cévách vyžadují sekundární hemostázu, která vede k posílení trombocytární zátky. Primární hemostáza je charakterizována vazokonstrikcí, adhezí destiček, jejich aktivací a následnou tvorbou zátky v místě poškození cévy. Vazokonstrikce vede ke zpomalení krevního proudu, takže krevní destičky mohou přilnout k poškozenému místu a snížit ztrátu krve. Sekundární hemostáza se aktivuje, pokud primární hemostáza není dostatečná a pokud jsou poškozeny větší cévy. Tato fáze udržuje vazokonstrikci pomocí sekrece prostaglandinů, tromboxanu a serotoninu. Rovněž tuhne trombocytární zátka vytvořená během primární hemostázy. Kvůli bohaté kožní mikrocirkulaci a velmi dynamickým změnám cévního zásobení (např. změny při termoregulaci, dramatický pokles u šokových stavů), stejně jako při změnách hydrostatického tlaku vzhledem k anatomickému umístění a poloze

Tab. 1. Příčiny kožního krvácení (2)

1. Poruchy krevních destiček (trombocytopenická purpura) <ul style="list-style-type: none"> ■ primární trombocytopenická purpura ■ sekundární trombocytopenická purpura ■ posttransfuzní purpura
2. Cévní poruchy (netrombocytopenická purpura) <ul style="list-style-type: none"> ■ mikrovaskulární poranění, např. u senilní purpury, kdy dochází ke snadnému praskání cév ■ hypertenzní stavy ■ poruchy cévní stěny ■ vaskulitidy (např. Henochova-Schönleinova purpura)
3. Poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> ■ diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) ■ skorbit (nedostatek vitamínu C) ■ úbytek syntézy kolagenu kvůli nedostatečné hydroxylaci prokolagenu vede k oslabení kapilárních stěn
4. Meningokokemie
5. Abúzus kokainu při současném užití levamisolu může způsobit purpuru v oblasti uší, obličeje, trupu nebo končetin, někdy dokonce vyžadující zákrok rekonstrukční chirurgie.
6. Poškození cév, včetně projevů purpury, je příznakem akutní radiační otravy při dávce vyšší než 2Gy záření. Jedná se o obecný následek ozáření, typicky je vidět u obětí jaderné katastrofy.
7. Psychogenní purpura
8. Patechální typ purpury je charakteristický pro rickettsiové infekce

těla se na kůži poruchy hemostázy a různé koagulopatie objevují velmi časně. Za fyziologického stavu probíhá rovnováha mezi lokalizovanou hemostázou, tvorbou trombocytární zátky a rozpouštěním sraženiny při reparaci poranění. Trombocyty a koagulační kaskáda se podílejí na tvorbě sraženiny, antitrombin III a systém trombotulinu/proteinu C/proteinu S se uplatňují v inhibici tvorby sraženiny a systém plazminogen/plazmin v lýze sraženiny (1).

Purpura

Purpura je klinický pojem a znamená krvácení do kůže.

V diferenciální diagnostice purpury je nutné si položit pět základních otázek:

- Je to purpura?
- Je primární?
- Je hmatná (palpovatelná)?
- Jaká je její konfigurace?
- Jaká je její lokalizace?

Purpurická léze musí mít barvu, která je kompatibilní s krvácením – různé odstíny červené, modré nebo fialové, někdy žluté hnědé, dozelena nebo černé, a přinejmenším některá z těchto barev musí přetrvávat i při kompresi kůže (vitropresi). Jsou-li cévy stlačitelné a barva je způsobena pohyblivými erytrocyty, pak by při kompresi mělo dojít k úplnému zblednutí. Falešně pozitivní výsledek může být u křehkých cév, které po kompresi praskají, nebo pokud je komprese neúplná. Při extravazaci jsou erytrocyty fixovány ve tkáni, nemohou se volně pohybovat, a proto barva přetrvává i při kompresi. Toto je to důležité při posuzování čerstvých lézí, kdy se hodnotí podíl erytému a prokrvácení. Dokonalé zblednutí po kompresi je známkou non-purpurické léze, ale může být přítomno i u mírné urticaria-vasculitis s klinicky nepatrným krvácením. Částečné přetrvávání zbarvení časné léze naznačuje zánětlivý původ

purpury. Pokud nedojde při kompresi k žádné změně barvy, jedná se o krvácení bez zánětlivé složky či o stavy s okluzí mikrocirkulace (1, 2).

Klasická purpura je okrouhlého tvaru, palpačně hmatná, může mít však tzv. retiformní (retikulární, síťovitou) strukturu, která se projevuje retikulárně uspořádanými petechiemi a ekchymózami. **Retiformní (retikulární) purpura** je příznakem okluze a poškození drobných a středně velkých kožních cév s následnou hemoragií. Hemoragický vzhled purpury je výsledkem lokální extravazace červených krvinek. Často je přítomna kožní nekróza způsobená infarktem. Následné ukládání hemosiderinu nebo aktivace melanocytů vedou ke vzniku síťovitých pigmentací. **Nezánětlivá retiformní purpura**, tzn. bez přítomnosti zánětlivého erytému, svědčí pro primární obliterační proces cévního lumen a okluzi drobných cév. **Zánětlivá retiformní purpura** provázená časným výrazným erytémem ukazuje na vaskulitidu. Hlavním klinickým rozlišujícím znakem mezi zánětlivým a nezánětlivým původem retiformní purpury je přítomnost **palpační indurace** (3).

Vzhledem k nejasnostem v terminologii a obdobnému klinickému vzhledu je dále vysvětlen rozdíl mezi retiformní purpurou a dalšími retikulárními exantémy. **Livedo reticularis (LR)** a **racemosa (LRa)** jsou poměrně časté kožní příznaky značící fialový síťovitý erytém, který může být projevem systémového onemocnění. Oba termíny jsou odvozeny z latinského jazyka: „liverie“ znamená „modrati se“, „reticularis“ znamená síťovitý a „racemosus“ podobající se úponu vinné révy. Oba termíny se často používají jako synonyma, což vede k nejasnostem. V české, německé a francouzské literatuře název livedo reticularis, pro které je používán jako synonymum termín cutis marmorata, označuje pravidelné mramorování kůže akrálních oblastí, zejména u dětí a u mladých žen, jako reakce na expozici chladu v důsledku funkční atonie venul a hypertonie arteriol v hlubokém dermálním a subkutánním plexu. Livedo racemosa označuje síťovitě nepravidelné modravé zbarvení kůže, které má bleskovitě lomený průběh. Je tvořené přerušovanými „oky“ sítě, která jsou většího průměru, a bývá důležitým symptomem některých závažných onemocnění. V anglosaské literatuře se oba tyto klinické stavy shrnují pod širší název livedo reticularis (3).

Z hlediska patofyziologie se u livedo reticularis jedná o rozsáhlé postižení krevního řečiště se zpomalením průtoku krve, nejčastěji vlivem chladu, a proto se manifestuje pravidelným, stejnoměrným síťovitým erytémem. Livedo racemosa vzniká v důsledku bodového, neúplného přerušování krevního proudu menšího počtu prstenců a projevuje se nepravidelně se větvcím síťovitým erytémem s přerušovanými „oky“ (3).

V případě cutis marmorata a změn podmíněných dilatací či cévním spazmem je nález na cévách kůže bez patologie. Změny, zejména u livedo racemosa, mohou vznikat v důsledku vaskulitidy, kdy primární příčinou je zánět cévní stěny, či vaskulopatie, kde primární je proces obliterace cévního lumen někdy následovaný v dalším průběhu sekundárními zánětlivými změnami s obrazem vaskulitidy. Vaskulopatie vznikají v důsledku trombotizace (koagulopatie), embolizace (cholesterolová), depozit kalcia (calciophylaxis), intraluminální obliterace (monoklonální kryoglobulinemie), ukládání krystalů (oxalosis) aj. (3).

Dělení purpur

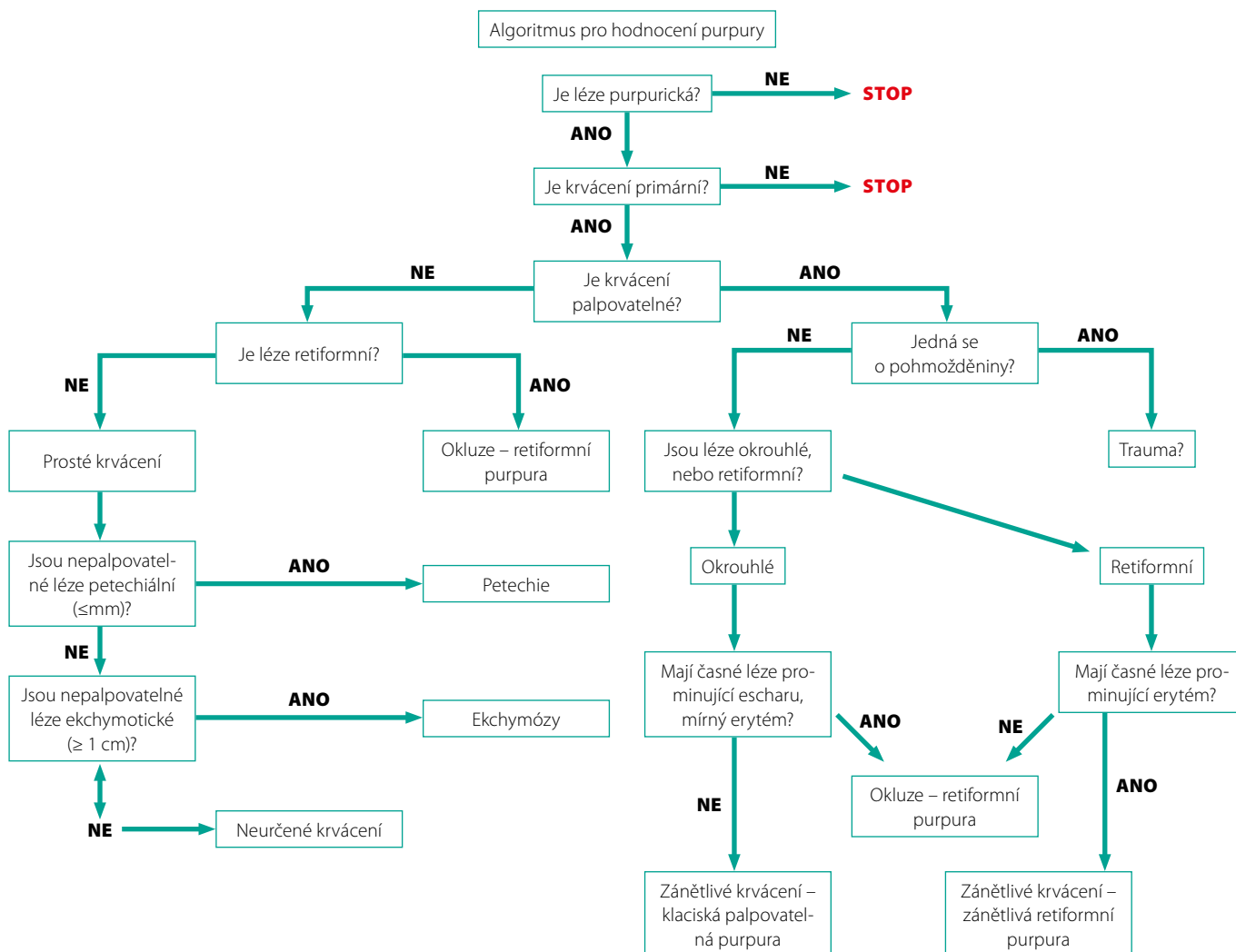
Podle etiologie se purpury dělí na **primární** a **sekundární**. Algoritmus pro hodnocení je uveden v tabulce 2. Prokrvácení může být přítomno u zánětlivých stavů, jako je stasis dermatitis, celulitis, psoriáza, ekzém nebo jiné zánětlivé dermatózy, jedná se o sekundární purpuru. V těchto případech je prokrvácení druhotné, neboť dochází k nespecifickému zánětu se zvýšenou permeabilitou cévní stěny a snadnější extravazaci erytrocytů vlivem zvýšeného hydrostatického tlaku zejména na dolních končetinách. Palpačně hmatné zduření u purpury obvykle neodráží velikost krvácení, s výjimkou závažného fokálního krvácení, které vytvoří **hematom** v podkoží. Pohybem se může krev dostávat k povrchu, což je pak popisováno jako **ekchymóza**. Prokrvácení kůže není většinou palpačně hmatné. Palpační indurace je obvykle následkem sekundárního zánětlivého edému bohatého na proteiny nebo mikrovaskulární ischemie s následným poškozením cév a tkání. Zatímco přítomnost palpační indurace by měla vyloučit prosté krvácení, nepřítomnost indurace nevylučuje zánětlivý nebo okluzivní hemoragický proces (1, 2).

Purpury jsou v rámci diferenciální diagnostiky často členěny dle patofyziologických mechanismů. V praxi je však patofyziologie obvykle to, co se lékař pokouší zjistit. Diagnostický proces začíná klinickými

příznaky. V tomto směru je nejdůležitější klinickou informací dostupnou z vyšetření u lůžka pacienta **počet lézí, jejich distribuce a morfologie**. Diferenciální diagnostika dle počtu lézí a jejich distribuce je uvedena v tabulce 3. Počáteční diagnostické úvahy založené na počtu lézí a jejich distribuci by dále měly být kombinovány s morfologickou diferenciální diagnostikou lézí – tabulky 4, 5, 6, 7.

Cílem anamnézy a vyšetření je zúžit diferenciální diagnostiku etiologie purpury u a konkrétního pacienta doplnit příslušná laboratorní či jiná vyšetření, která mohou potvrdit nebo vyvrátit podezření na patofyziologii. Zatímco diferenciální diagnóza purpury zahrnuje širokou škálu patofyziologických procesů, diagnostický postup lze velmi zpřesnit, pokud je člověk schopen klinicky určit, zda je časná primární purpurická léze způsobena jednoduchým krvácením, krvácením spojeným se zánětem nebo ischemií či okluzí. Morfologie nám velmi usnadní diagnostický proces spolu s počtem a distribucí lézí. Drobné malé krvácení (které není dostatečně velké na to, aby se vytvořil hematom) se projeví jako **nehmatná (makulózní)**, po mechanickém tlaku/vitropresi **neblednoucí** (tzv. nonblanchable) **purpura**, a obvykle je buď primárně petechiální, nebo ekchymotická. Diferenciální diagnostika je uvedena v tabulce 4. **Částečně blednoucí purpura** (po tlaku/vitropresi), často **hmatná**, je typickým

Tab. 2. Algoritmus pro hodnocení purpury (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)



Tab. 3. Klasifikace purpur dle distribuce, počtu lézí a etiologie (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Distribuční vzorce	Distribuce	Počet lézí	Nejpravděpodobnější příčina
Závislá na určitém faktoru	gravitačně závislá	několik – několik set	poruchy trombocytů imunokomplexová vaskulitida
Místa vystavená drobným traumatem	extenzorové části předloktí, přední strany bérců, laterální části stehen	jednotlivě – několik	na předloktích obvykle aktinická purpura, mnohočetné léze po drobných traumatech – příčiny ekchymóz viz dále
Generalizovaně			
okrouhlé léze	generalizovaný výsev	několik set	poléková či parainfekční (virová) etiologie
retiformní léze	rozsáhlý výsev	několik – několik desítek	mikrovaskulární okluze u sepse/ purpury fulminans
nahodile	nahodilá	několik	ANCA+ vaskulitidy (neimunokomplexové), systémové mikrovaskulární okluzivní syndromy
Akrální			
typ erythema multiforme	zahrnující ruce a nohy, víceméně s generalizovanou distribucí	několik na ruku/nohou, nebo více při generalizovaném výsevu	polékový či paravirový exantém, zejm. rekurentní výsevy herpes simplex
v místech vystavených chladu	ruce, nohy, nos, uši	několik	cévní okluze z chladu
při hypotenzii	gangréna prstů, nebo retiformní purpura na ruku/nohou	několik	šokový stav, obvykle ve spojení s podáním vazokonstrikční látky a koagulopatií při sepsi
na nohou s livedo reticularis šířícím se proximálně	livedo reticularis na nohou, s časně vznikající retiformní purpurou v distálních částech končetin	několik purpurických lézí	cholesterolové emboly, může napodobovat antifosfolipidový syndrom
klínovité	distálně, obvykle na končetině/prstu	jedna klínovitá léze	arteriální okluze

Tab. 4. Kožní krvácivé projevy – dělení dle velikosti lézí (nehmatná, nonretiformní purpura) (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

1. Drobné petechie (< 4 mm)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Trombocytopenie < 50 × 10⁹/l, obvykle < 10 × 10⁹/l <ul style="list-style-type: none"> ▪ imunitní trombocytopenie ▪ trombotická trombocytopenická purpura ▪ diseminovaná intravaskulární koagulace ▪ získané trombocytopenie (včetně polékových a poruch kostní dřeně) ▪ trombocytopenie ▪ vrozené/dědičné poruchy ▪ získané – užívání kyseliny acetylsalicylové, nesteroidních antirevmatik, poruchy ledvin a jater, monoklonální gamapatie, trombocytóza u myeloproliferativních chorob ■ Onemocnění bez přítomnosti poruchy trombocytů <ul style="list-style-type: none"> ▪ stavy s minimálními zánětlivými změnami (chronická pigmentová purpura, Waldenströmova makroglobulinemická purpura) ▪ stavy se zvýšeným intravaskulárním tlakem (opakované zvracení, silný kašel, porod, déletrvajícím záškrcením končetiny, stáza)
2. Makuly střední velikosti (5–10 mm) – nespecifické krvácení
<ul style="list-style-type: none"> ■ Waldenströmova makroglobulinemická purpura ■ imunokompromitovaní pacienti v sepsi
3. Ekchymózy (≥ 1 cm)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stavy se zvýšenou krvácivostí (vznik po malém traumatu) <ul style="list-style-type: none"> ▪ užívání antikoagulancií ▪ deficit vitamínu K ▪ diseminovaná intravaskulární koagulace ▪ jaterní poruchy s defektní syntézou koagulačních faktorů ▪ poruchy trombocytů v kombinaci s traumatem – trombocytopenie, trombocytopenie, např. dědičná von Willebrandova choroba, získané poruchy trombocytů – viz výše) ■ Porucha cévní stěny (vznik po malém traumatu) <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktinická (senilní) purpura ▪ léčba kortikoidy (celková/místní) ▪ deficit vitamínu C – skorbut ▪ AL amyloidóza ▪ Ehlersův-Danlosův syndrom ▪ pseudoxanthoma elasticum

Tab. 5. Zánětlivá purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Klasická hmatná zánětlivá purpura s výrazným časným erytémem, okrouhlými morfami tmavě červené barvy, po mechanickém tlaku částečně blednoucí – diferenciální diagnostika: (morfologie časných lézí – erytémová papula či plak, hmatná purpura vznikající na podkladě zánětlivého prokrvácení)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a nemoci s tvorbou imunitních komplexů (projevy obvykle v určité lokalizaci) <ul style="list-style-type: none"> ■ Postižení drobných cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ tvorba IgG nebo IgM komplexů asociovaná s infekcemi, léky, malignitou či idiopatická ▪ tvorba IgA komplexů u Henochovy-Schönleinovy purpury či asociovaná s infekcemi, léky, malignitou ▪ infekční endokarditida – lokalizace na rukou ▪ Waldenströmova makroglobulinemie ▪ urtikariální vaskulitida – bez specifické lokalizace ▪ pustulózní vaskulitida – bez specifické lokalizace ■ Postižení malých a středních kožních cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ smíšená kryoglobulinemie ▪ revmatická vaskulitida (lupus erythematosus, dermatomyozitida, revmatoidní artritida)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a pauci-imunitní vaskulitidy (projevy bez predilekční lokalizace) <ul style="list-style-type: none"> ■ ANCA vaskulitidy (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) <ul style="list-style-type: none"> ▪ granulomatóza s polyangitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza) ▪ mikroskopická polyangiitida (MPA) ▪ vzácně eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (EGPA, dříve syndrom Churg-Straussové) ■ Ostatní <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythema elevatum diutinum – lokalizace na ruce, nohu, loktech, bocích ▪ Sweetův syndrom (vaskulitida vzácně)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Purpura bez leukocytoklastické vaskulitidy (bez predilekční lokalizace) <ul style="list-style-type: none"> ■ Postižení malých cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythema multiforme – v časných fázích projevy akrálně ▪ pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) ▪ chronická pigmentová purpura – typicky na dolních končetinách ▪ Waldenströmova makroglobulinemie ▪ urtikariální lymfocytární „vaskulitida“
<ul style="list-style-type: none"> ■ Purpura s klasickými terčovitými lézemi <ul style="list-style-type: none"> ▪ obvykle erythema multiforme – s typickým akrálním postižením a postižením sliznic

Tab. 6. Zánětlivá retiformní purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Zánětlivá retiformní purpura s výrazným časným erytémem (morfologie časných lézí – prominující erytémové papuly či plaky retiformní purpury s prokrvácením vznikajícím vlivem zánětu, vzácně vlivem ischemie) – diferenciální diagnostika:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a nemoci s tvorbou imunitních komplexů (projevy obvykle v určité lokalizaci) <ul style="list-style-type: none"> ■ postižení drobných cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgA vaskulitidy (Henochova-Schönleinova purpura) ■ postižení malých a středních kožních cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ smíšená kryoglobulinemie ▪ revmatické vaskulitidy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida, s postižením cév v kůži a podkoží, pauci-imunitní vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> ■ ANCA-asociované – bez predilekční lokalizace <ul style="list-style-type: none"> ▪ granulomatóza s polyangitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza) ▪ mikroskopická polyangiitida (MPA) ▪ eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (EGPA, dříve syndrom Churg-Straussové) ■ ANCA-negativní vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> ▪ benigní kožní polyarteriitida nodosa – obvykle na dolních končetinách
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nevaskulitické projevy <ul style="list-style-type: none"> ▪ obvykle na dolních končetinách – livedoidní vaskulitida ▪ obvykle na prstech nohou/rukou – oznoženiny, omrzliny
<ul style="list-style-type: none"> ■ Projevy s nahodilou lokalizací <ul style="list-style-type: none"> ▪ pyoderma gangrenosum ▪ Sweetův syndrom / atypické pyoderma gangrenosum

klinickým projevem **zánětlivého krvácení** například u nekrotizující vaskulitidy (Tab. 5). Pokud jsou časné léze zároveň blednoucí pod tlakem/vitropresí a **retiformní**, diferenciální diagnostika se dále zužuje (Tab. 6). V posledním případě – jsou-li časné léze **retiformní**

s minimálním až nulovým blednutím při tlaku/vitropresi, jsou léze nejpravděpodobněji způsobeny mikrovaskulární **okluzí**. Nicméně je nutno připomenout, že některé okluzivní syndromy mohou být doprovázené zánětem, pokud jsou léze velké a hluboké. Výjimku tvoří dva typy vaskulitid (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida), které se mohou projevit purpurickými lézemi, které nevykazují žádné klinické známky zánětu. Diferenciální diagnostika **retiformní purpury s minimálním zánětem**, s výše uvedenými výjimkami, je uvedena v tabulce 7 (1, 2).

Petechie < 4 mm – purpura nehmatná, neblednoucí po mechanickém tlaku/vitropresi

Hmatné nebo částečně blednoucí petechie nepatří do této kategorie, ale do diferenciální diagnostiky klasické hmatné zánětlivé purpury. Nehmatné petechiální krvácení je typickým projevem krvácení v důsledku nedostatečného počtu krevních destiček. Vzniká obvykle při hodnotách trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ a téměř vždy pod $10 \times 10^9/l$ (Tab. 3). U pacientů s imunitní trombocytopenií, ať už idiopatickou, nebo aloimunitní, je kostní dřeň normální a dochází ke zvýšené tvorbě krevních destiček, které jsou větší a plně funkční. V těchto případech bývá spontánní tvorba petechií minimální, i když je počet krevních destiček nižší než $5 \times 10^9/l$. Pokud je však trombocytopenie důsledkem selhání kostní dřeně (vlivem léků, zejména chemoterapie, radiační expozice, infiltrace kostní dřeně při leukemii, lymfomu nebo jiných zhoubných onemocněních krvetvorného systému), trombocyty jsou často malé a špatně fungující a krvácení se může objevit navzdory vysokému počtu krevních destiček, při počtu mnohonásobně vyšším než u imunitních

Tab. 7. Nezářetlivá purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Hmatná či retiformní purpura s minimálním časným erytémem (morfologie časných lézí – minimální erytém s retiformní purpurou nebo nekrózou vznikající na podkladě okluze vlivem ischemické hemoragie či infarktu)
Trombocytární zátky <ul style="list-style-type: none"> heparinové nekrózy (v místě vpichu i vzdáleně) trombóza u myeloproliferativních chorob (myeloproliferativního syndromu) paroxysmální noční hemoglobinurie trombotická trombocytopenická purpura (uzávěry vznikají typicky ve viscerálních cévách, na kůži se projeví obvykle jako běžná hemoragie)
Chladem indukovaná aglutinace (lokalizace akrální, chladu vystavené oblasti) <ul style="list-style-type: none"> kryoglobulinemie typu I kryofibrinogenemie (často náhodný nález u nemocných) přítomnost chladových aglutininů (vzácně okluzivní, obvykle hemolytické)
Embolizace či depozita krystalů (lokalizace gravitačně-dependentní nebo akrální) <ul style="list-style-type: none"> emboly cholesterolových krystalů (obvykle výrazné livedo) depozita oxalátových krystalů (obvykle výrazné livedo) hypereozinofilní syndrom embolus z atriálního myxomu, septické či infekční endokarditidy vaskulopatie s krystaly globulinů
Systémové poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> kumarinové nekrózy (dysfunkce proteinu C) diseminovaná intravaskulární koagulace se závažným deficitem či dysfunkcí proteinu C: purpura fulminans u septických stavů
Postinfekční purpura fulminans (obvykle u dětí po planých neštovicích či streptokokové infekci vznikající na podkladě protilátkové inhibice proteinu S) <ul style="list-style-type: none"> homozygotní deficiencie proteinu C nebo S: neonatální purpura fulminans antifosfolipidový syndrom/lupus anticoagulans
Místní poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> idiopatické livedo reticularis (Sneddonův syndrom): může být jen livedo, bez purpury livedoidní vaskulitida charakteru atrophie blanche: vzácně retikulární maligní atrofická papulóza: nikdy retikulární, projevy limitované na kůži poukazují na možnost antifosfolipidového syndromu
Okluze způsobená mikroorganismy v cévách či cévní stěně (u imunokompromitovaných jedinců) <ul style="list-style-type: none"> plísně invazivně prorůstající do cév (<i>Mucor</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Cephalosporium</i>, <i>Rhizopus</i> atd.) ecthyma gangrenosum (<i>Pseudomonas</i>) diseminovaná strongyloidáza lucio fenomén u lepy
Okluze způsobená krevními buňkami – typicky ulcerativní, non-retiformní <ul style="list-style-type: none"> hemoglobinopatie (těžká talasemie) intravaskulární velkobuněčný B-lymfom
Nejasná patofyziologie <ul style="list-style-type: none"> kožní kalcifylaxe reperfuční nekrózy reakce po injekčním podání interferonu kousnutí pavoukem rodu <i>Loxosceles</i>

trombocytopenií. Poléková trombocytopenie může být způsobena různými mechanismy, včetně imunitních a cytotoxických.

K imunitním trombocytopeniím náleží **idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)**. ITP je poměrně častá porucha krvácivosti u dětí způsobená autoprotilátkami proti povrchovým antigenům krevních destiček, zejména glykoproteinům IIb/IIIa a Ib. Pacienti jsou obvykle asymptomatictí, při vyšetření nacházíme petechie a ekchymózy. Krvavé puchýře v dutině ústní a gastrointestinálním traktu nebo slizniční krvácení se označuje jako **tzv. mokrá purpura**. Stejně jako u ITP může být imunitní trombocytopenická purpura spojena s recentní virovou infekcí a očkováním. Aloimunitní trombocytopenická purpura vzniká při tvorbě aloprotilátek proti krevním destičkám při transfuzi plné krve nebo trombocytů, případně při mísení krve matky a plodu. Tyto stavy vedou k posttransfuzní purpře a fetální/neonatální aloimunitní trombocytopenii (2, 4).

Typická lokalizace petechiálního krvácení je výsledkem změny intravaskulárního tlaku. Například Valsalvův manévr při pláči u dětí, prudké dávení nebo stahy svalů během porodu mohou vést k petechiálnímu krvácení v oblasti nad klíčními kostmi. Zaškrcení končetiny, manžeta na

krvní tlak, nebo pokus o uškrcení může vést k žilnímu krvácení drénující postiženou oblast. **Chronické pigmentové purpury**, zejména Schambergova typu, mohou napodobovat jednoduché petechiální krvácení na dolních končetinách. Jedná se o pomalu postupující poruchu pigmentace kůže, objevují se červenavé makuly a papuly velikosti špendlíkové hlavičky, postupně s hnědým až žlutým odstínem, zejména distálně na dolních končetinách. Histologicky je prokazováno mírné nevaskulitické krvácení těchto lézí. Zánět nemusí být klinicky patrný. Klíčem k této diagnóze bývá tendence k tvorbě okrsků pigmentové purpury s petechiemi, zanechávající hnědooranžové zbarvení na postižené kůži (Obr. 1).

Trombotická trombocytopenická purpura/trombotická mikroangiopatie

S **trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP)** se nejvíce setkáváme u dospělých, zatímco **hemolyticko-uremický syndrom (HUS)** bývá častější u dětí. TTP se může vyvinout během těhotenství, nebo může být důsledkem nádorového onemocnění, užívání léků (chemoterapeutika – bevacizumab, imunosupresiva – cyklosporin/

Obr. 1. Chronická pigmentová purpura na bérce**Obr. 2.** Ekchymotické krvácení v terénu senilní atrofie kůže

takrolimus, perorální antikoncepce, tiklopidin a chinin), transplantace kostní dřeně a autoimunitních onemocnění. Patogenetickým mechanismem bývá nesprávné štěpení von Willebrandova faktoru (VWF) a trombotická mikroangiopatie. Pacienti mají zvýšené hladiny LDH asociované s hemolýzou, v krevním obraze bývají zachyceny schistocyty. Klinické příznaky zahrnují horečku, postižení ledvin (zejména u HUS) a centrálního nervového systému (bolesti hlavy, záchvaty, hemiparéza, dezorientace). Přestože je jasný důkaz o okluzi viscerálních cév krevními destičkami, mechanismus petechiálního krvácení u TTP není zcela jasný. Cévní okluze byla pozorována u slizničních lézí, ale biopsie kožních lézí neprokazují cévní okluzi a morfolgie odpovídá více jednoduchému krvácení. S podobnými projevy se setkáváme např. u lupusu a dalších autoimunitních nemocí.

TTP se typicky projevuje jako okrouhlé nehmatné petechiální krvácení, na rozdíl od typického kožního projevu **heparinem indukované trombocytopenie (HIT)**, u kterého je patrná retiformní morfolgie purpury způsobená okluzí malých kožních cév. Agregace krevních destiček je spouštěna protilátkou, která se váže na antigenní místa jak heparinu, tak destičkového faktoru 4 na povrchu trombocytů. K léčbě heparinové nekrózy se někdy používá antikoagulační **kumarinem**, nicméně tato léčba může dokonce zhoršit okluzi cév a vést až k **nekrotizaci** končetin (2, 4).

Nehmatné, pod tlakem neblednoucí ekchymózy (> 1 cm)

Poměrně často se setkáváme s pojmem **senilní purpura**. Vzniká v důsledku snížení kvality cévní stěny u starších lidí. Dochází k postupné atrofii kůže spolu s degenerativními změnami cévní stěny, více patrná je u lidí s nutričním deficitem (alkoholiků). Někdy bývá mylně zaměňována za chronické solární postižení u starších lidí světlého fototypu. **Solární purpura** se obvykle vyskytuje na extenzorových stranách předloktí a je výsledkem sluncem indukované ztráty elasticity kůže a oslabení kožních kapilár. K prokrvácení pak dojde vlivem minimálního traumatu. Ekchymotické krvácení po drobném traumatu je obvykle následkem poruch koagulace, oslabení cévní stěny kožních cév nebo Waldenströmovy makroglobulinemické purpury (na dolních končetinách) (Obr. 2). **Steroidní purpura** je důsledkem bílkovinného katabolismu a úbytku pojiva (kolagenu) v cévní stěně u hyperkortikalismu, nejčastěji však vzniká iatrogeně při dlouhodobé terapii glukokortikoidy, Cushingově syndromu. Pro **kurděje (avitaminózu C)** je typická purpura v podobě perifolikulárního prokrvácení na dolních končetinách, přičemž z foliklů vyrůstají pokroucené chlupy (tzv. corkscrew hair). Časté je nespecifické krvácení, ekchymózy, rovněž na sliznicích (gingivální krvácení). Vitamin C je důležitým kofaktorem pro tvorbu kolagenu, který zajišťuje pružnost a pevnost (nejen) cévní stěny.

Klasická zánětlivá, palpačně hmatná okrouhlá a retiformní purpura, částečně tlakem/vitropresí blednoucí

Okrouhlé, palpačně hmatné léze zánětlivého krvácení, tlakem/vitropresí částečně blednoucí nejčastěji představují **leukocytoklasickou nebo nekrotizující vaskulitidu** (Obr. 3, zánětlivá purpura). Diferenciální diagnostika takových lézí je uvedena v tabulce 5. Pokud je taková purpura **retiformní (síťovité)** konfigurace a zároveň výrazně

Obr. 3. Zánětlivá purpura u imunokomplexové vaskulitidy**Obr. 4.** Zánětlivá purpura u IgA vaskulitidy**Obr. 5.** Nekrotické defekty a zánětlivá retiformní purpura u ANCA asociované vaskulitidy

časné bledne, je diferenciální diagnostika zánětlivého krvácení užší (Tab. 6, Obr. 4, 5, zánětlivá retiformní purpura). Podle počtu lézí a jejich distribuce můžeme poměrně přesně odhadnout klinickou diagnózu. Přesto existují čtyři okluzivní stavy, které se někdy projeví několika velkými indurovanými plaky s časným zánětem v dermis a podkožní tkáni a retiformní purpurou nebo escharou. K těmto syndromům náleží: (1) antifosfolipidový syndrom (Obr. 6); (2) kumarinová nekróza; (3) heparinová nekróza, (4) kožní kalcifylaxe. K zánětlivým příčinám krvácení/vaskulitidy, které mohou způsobit podobně rozsáhlé postižení se silnými nekrotickými plaky a časným zánětem, patří benigní **kožní polyarteriitis nodosa** (Obr. 7) (2,4,5).

Nezánětlivá retiformní purpura, tlakem/vitropresí neblednoucí

Diferenciální diagnostika kožních **okluzivních mikrovaskulárních onemocnění** je rozsáhlá a liší se od obvyklých příčin žilní trombózy a plicní embolie. Základní příčiny lze uspořádat podle patofyziologie do osmi kategorií (Tab. 7). Přestože časné léze kožní vaskulitidy typicky částečně blednou, někdy se u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou (GPA, dříve Wegenerovou granulomatózou) a mikroskopickou polyangitidou (MPA) mohou projevit nekrotickými, popřípadě retiformními lézemi bez rozpoznatelného erytému. Diferenciální diagnostika okluzivních syndromů je rozsáhlá, nicméně dva stavy je vhodné zmínit vzhledem k tomu, že se často zaměňují: (1) **diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)** a (2) **purpura fulminans**.

Obr. 6. Retiformní purpura u antifosfolipidového syndromu



Obr. 7. Zánětlivá retiformní purpura na bérce u polyarteriitis nodosa



Obr. 8. Neznámělivá retiformní purpura po užití metamfetaminu



Obr. 9. Poststreptokoková purpura fulminans s kožními nekrotizacemi



Zvláštním případem je sekundární vaskulopatie vznikající po užití levamisolu, který se přidává do kokainu, nebo amfetaminů (Obr. 8). Tento typ vaskulopatie se obvykle projevuje neblednoucí retiformní purpurou a nekrotizací, typicky postihující uši, trup nebo končetiny. Bývá spojena s pozitivitou ANCA protilátek (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies) a antifosfolipidových protilátek. V histologickém obraze časné léze vykazují známky trombotické vaskulopatie se sekundárními vaskulitickými změnami (2, 5).

Purpura fulminans

Purpura fulminans je závažné onemocnění s kožními a jinými systémovými příznaky, typicky spojované s diseminovanou intravasculární koagulací. Tento termín se někdy používá k popisu rozsáhlého

kožního krvácení jakéhokoli typu u vážně nemocných pacientů. Správně by se mělo toto označení používat pro kožní krvácení při sepsi a postinfekčních syndromech, typicky u novorozenců, s histologickým průkazem trombů v malých cévách, s typickými klinickými lézemi neblednoucí retiformní purpury nebo eschary. Purpura fulminans se vyskytuje ve třech klinických případech: (1) ve vztahu k akutní sepsi, (2) po infekci a (3) u novorozenců. Klinicky podobný fulminantní purpuře je katastrofický antifosfolipidový protilátkový syndrom. Purpura fulminans související se sepsi se nejčastěji vyskytuje u meningokokové infekce, ale může být způsobena mnoha jinými gram pozitivními i gram negativními organismy. Pacienti jsou hypotenzi, periferní perfuze je snížena, což přispívá k tvorbě kožních nekrotů zejména na distálních partiích končetin (Obr. 9). Kožní nekroty se mohou vyskytovat i diseminovaně. Postinfekční purpura fulminans se většinou projevuje do 10 dnů od předchozího onemocnění, často po streptokokových infekcích a/nebo planých neštovicích u dětí. Novorozenecká purpura fulminans se nejčastěji vyskytuje při homozygotní deficienci

proteinu C, s rizikem masivní intravaskulární trombózy a následně gangrény břišní stěny (2, 4, 5).

Závěr

V praxi se s projevy kožního krvácení setkáváme poměrně často. U lůžka pacienta je na prvním místě nutné položit si otázku, zda se jedná o purpuru, zda je léze primární a zda je palpačně hmatná. Jednoduchý algoritmus pro základní rozdělení je uveden v tabulce 2. Na základě tohoto algoritmu můžeme určit, zda je příčinou krvácení porucha krevních destiček, porucha koagulace, zánětlivé poškození cévních stěn nebo okluze. Diagnózu nám dále upřesní příslušná laboratorní, zobrazovací či jiná specializovaná vyšetření. U systémových vaskulitid, které mohou mít v úvodu čistě kožní manifestaci, může dojít v průběhu onemocnění k rozvoji plně vyjádřené systémové vaskulitidy s postižením jiných orgánů. To dokazuje nutnost pečlivého vyšetření pacienta a následné sledování.

LITERATURA

1. Březinová E. Kožní projevy nemocí kostní dřeně nebo krve. In: Hercogová J. (ed.) Klinická dermatovenerologie, 2.díl. Mladá fronta: Praha, 2019:973-976. ISBN 978-80-204-5549-9.
2. Piette WW. Hematologic diseases. In: Goldsmith, LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. (eds.) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2012:1726-1745.
3. Kovačevičová M, Švestková S. Retikulární exantémy – patofyziologie, etiopatogeneze, klasifikace. Čes-slov Derm. 2012;87(6):211-219.
4. Cetková P. Kožní změny u hematologických a hematologicko-onkologických nemocných. In: Cetková P, Pizinger K, Štork J. (eds.) Kožní změny u interních onemocnění. 1. vydání. Praha: Grada, 2010:151-154. ISBN 978-80-247-1004-4.
5. Kodet O. Vaskulitidy z pohledu dermatologa. Čes-slov Derm. 2021;96(3):99-122.

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, člancích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtypičtější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →

~~COVID-19~~ ~~Covid-19~~

✔ covid-19

V době pandemie covidu-19 došlo k...

~~20tiletá pacientka~~

~~20-tiletá pacientka~~ ~~20-letá pacientka~~

✔ 20letá pacientka

Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 7

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1 600 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Oddelenie inej formy predaja
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
tel: 0800 188 826
e-mail: predplatne@mpkapa.eu
www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202**ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Lék.****Časopis je indexován v:**

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz